

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 199 845
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 85114205.9

(22) Anmeldetag: 07.11.85

(51) Int. Cl.⁴: **C 07 D 233/64**

C 07 D 401/12, C 07 D 403/12
C 07 D 409/12, C 07 D 417/12
A 61 K 31/415, A 61 K 31/44
A 61 K 31/425

(30) Priorität: 06.08.85 DE 3528215
06.08.85 DE 3528214
02.04.85 DE 3512084

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
05.11.86 Patentblatt 86/45

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: HEUMANN PHARMA GMBH & CO
18-28 Heideloffstrasse
D-8500 Nürnberg(DE)

(72) Erfinder: Buschauer, Armin, Dr.
Bachestrasse 5
D-1000 Berlin 41(DE)

(72) Erfinder: Schickaneder, Helmut, Dr. Dipl.-Chem.
Moosacker 25
D-8501 Eckental(DE)

(72) Erfinder: Schunack, Walter, Prof. Dr. Dr. Dipl.-Chem.
Spanische Allee 95
D-1000 Berlin 38(DE)

(72) Erfinder: Elz, Sigurd
Hans-Böckler-Strasse 35
D-6500 Mainz(DE)

(72) Erfinder: Szelenyi, Istvan, Dr.
Haendelstrasse 32
D-8501 Schwaig(DE)

(72) Erfinder: Baumann, Gert, Dr.
Ismaninger Strasse 22
D-8000 München 80(DE)

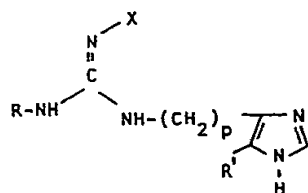
(72) Erfinder: Ahrens, Kurt Henning, Dr.
Praterstrasse 9
D-8500 Nürnberg(DE)

(74) Vertreter: Kraus, Walter, Dr. et al,
Patentanwälte Kraus, Weisert & Partner
Thomas-Wimmer-Ring 15
D-8000 München 22(DE)

(54) Imidazolylalkylguanidinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

(57) Es werden neue Imidazolylalkylguanidinderivate beschrieben, die aufgrund ihrer agonistischen Wirkung auf Histamin-H₂-Rezeptoren sowie zum Teil wegen ihrer zusätzlichen H₁-antagonistischen Rezeptoraktivität bei Erkrankungen des Herzens, bei bestimmten Formen der Hypertonie sowie bei arteriellen Verschlusskrankheiten eingesetzt werden können.

Es handelt sich um Imidazolylalkylguanidinderivate der allgemeinen Formel I:



EP 0 199 845 A1

B E S C H R E I B U N G

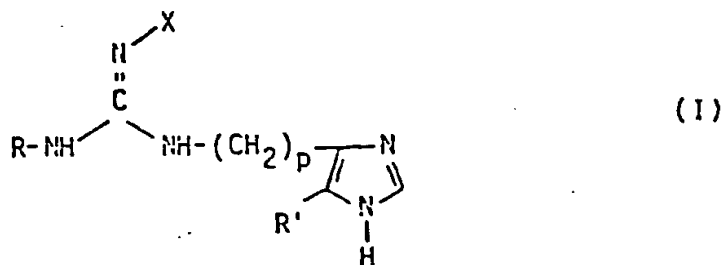
Gegenstand der Erfindung sind neue Imidazolylalkylguanidinderivate die aufgrund ihrer agonistischen Wirkung auf Histamin-H₂-Rezeptoren sowie zum Teil wegen ihrer zusätzlichen H₁-antagonistischen Rezeptoraktivität bei Erkrankungen des Herzens, bei bestimmten Formen der Hypertonie sowie bei arteriellen Verschußkrankheiten eingesetzt werden können.

Histamin als spezifischer Stimulator der H₂-Rezeptoren löst wegen seiner H₁-agonistischen Wirkung negative, zum Teil tödliche Effekte in Form eines Bronchospasmus und anaphylaktischen Schocks aus, so daß die therapeutische Nutzung des Histamins bei der Therapie der genannten Erkrankungen nicht möglich ist.

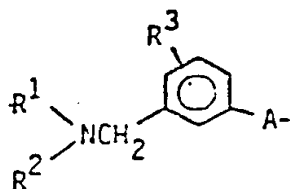
Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, die unvorteilhaften Wirkungen des Histamins zu kompensieren und bessere und selektiv wirksamere H₂-Agonisten zur Verfügung zu stellen, bei denen durch eine H₁-agonistische Wirkkomponente bedingte schädliche Nebenwirkungen u.U. durch ein zusätzliches H₁-antagonistisches Wirkprofil vermieden werden können.

Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Gegenstand der Erfindung sind Imidazolylalkylguanidinderivate der allgemeinen Formel I

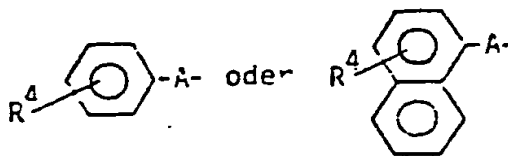


in der R die Gruppierung



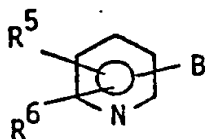
bedeutet, wobei R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, jeweils für Wasserstoff, lineares C₁-C₁₀-Alkyl oder C₅-C₆-Cycloalkyl stehen oder R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 10gliedrigen stickstoffhaltigen alicyclischen, heterocyclischen Ring bilden, R³ für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niedrigalkoxygruppe steht, A die Gruppierung -O-(CH₂)_k-, -O-CH₂CH(OH)CH₂-, -O-CH₂CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH(OH)-CH₂ oder -O-CH₂-CH(OH)-CH(OH)-CH₂- bedeutet, worin k den Wert 3 oder 4 hat,

oder in der R die Gruppierung



bedeutet, wobei R⁴ für ein Wasserstoffatom, ein vorzugsweise in para-Stellung zu A gebundenes Halogenatom, eine Niedrigalkoxy- oder Niedrigalkylgruppe steht und A die oben genannte Bedeutung besitzt,

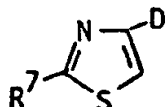
oder in der R die Gruppierung



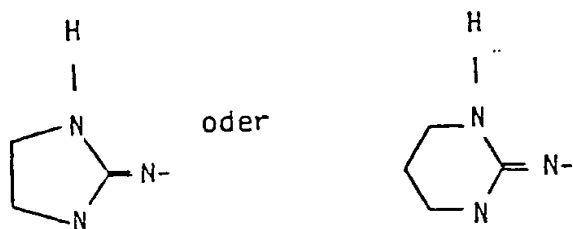
bedeutet, wobei R⁵ und R⁶, die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine lineare Niedrigalkyl- oder eine lineare Niedrigalkoxygruppe stehen, B in Position 2, 3 oder 4 des Pyridinrings gebunden sein kann und die Gruppierung -N-(CH₂)_l- oder -(CH₂)_m bedeutet, wobei l den

Wert 2, 3 oder 4 und m den Wert 3, 4 oder 5 haben und Y für ein Wasserstoffatom oder für eine lineare C₁-C₃-Alkylgruppe steht,

oder in der R die Gruppierung



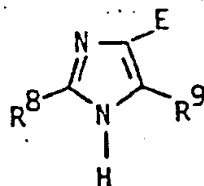
bedeutet, wobei R^7 für die Gruppe $(R^1R^2)N-CH_2-$, $(H_2N)_2C=N-$,



wobei R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzen, D für die

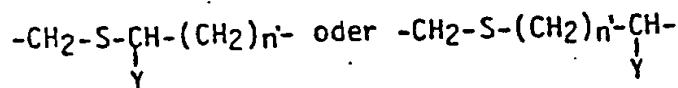
Gruppierung $CH_2-S-(CH_2)_n-$ oder $-(CH_2)_o-$ steht, wobei n den Wert 2 oder 3 und o den Wert 2, 3 oder 4 haben,

oder in der R die Gruppierung



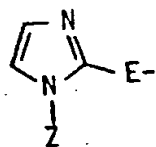
bedeutet,

wobei R^8 für ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Benzylgruppe, die Gruppierung $(R^1R^2)N-CH_2-$ oder eine Aminogruppe steht, wobei R^1 und R^2 die oben genannten Bedeutungen haben, R^9 ein Wasserstoffatom, eine lineare Niedrigalkyl- oder Niedrigalkylthiogruppe bedeutet, E für die Gruppierungen



steht, wobei n' den Wert 1, 2 oder 3 hat und Y die oben genannte Bedeutung besitzt,

oder in der R die Gruppierung



bedeutet,

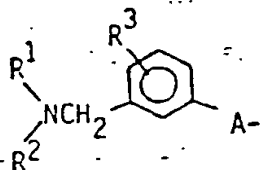
wobei Z ein Wasserstoffatom oder eine lineare Niedrigalkylgruppe bedeutet und E die oben genannte Bedeutung besitzt, oder in der R die Gruppierung $R''-A'-B'-$ bedeutet, wobei R'' für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Naphthylgruppe steht, A' für eine Einfachbindung oder für die Gruppierung $-CR^1R^2-$ oder für ein - mit einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl- oder Benzylgruppe oder linearen

C₁-C₃-Alkylgruppe substituiertes - Stickstoffatom steht, wobei R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, R² für eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe steht, B' für die Gruppierung -CH(Y)-S-(CH₂)^m-, -CH₂-S-CH₂-CH(Y)-CH₂-, -CH₂-S-CH(Y)-CH₂-, -CH₂-S-CH₂-CH(Y)-, -(CH₂)ⁿ-, -(CH₂)-CH(Y)-, -(CH₂)ⁿ-CH(Y)-, -O-(CH₂)₂-, -CH₂-O-(CH₂)^o-, -CH₂-O-CH₂-CH(Y)-CH₂-, -O-CH₂-CH(Y)-, -O-CH(Y)-CH₂-, -S-(CH₂)^q-, -S-CH₂-CH(Y)-, -S-CH(Y)-CH₂- oder -S-CH₂-CH(Y)-CH₂ steht, wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine lineare C₁-C₃-Alkylgruppe bedeutet, m' und o' den Wert 2 oder 3 haben, n' und q den Wert 2, 3, 4 oder 5 haben, oder in der R die Gruppierung R'''-A"-B"- bedeutet, wobei R''' für eine substituierte oder unsubstituierte Heteroarylgruppe steht, an die gegebenenfalls ein Phenylring ankondensiert sein kann, A" für eine Einfachbindung oder für die Gruppierung -CR¹R² oder für ein - mit einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl- oder Benzylgruppe oder linearen

C₁-C₃-Alkylgruppe substituiertes - Stickstoffatom steht, wobei R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, R² für eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe steht, B' für die Gruppierung -CH(Y)-S-(CH₂)^m-, -CH₂-S-CH₂-CH(Y)-CH₂-, -CH₂-S-CH(Y)-CH₂-, -(CH₂)ⁿ-CH(Y)-, -CH₂-S-CH₂-CH(Y)-, -(CH₂)ⁿ-, -O(CH₂)ⁿ-, -S-CH₂-CH(Y)-, -S-CH(Y)-CH₂-, -S-(CH₂)^q- oder -S-CH₂-CH(Y)-CH₂- steht, wobei Y ein Wasserstoffatom oder lineare C₁-C₃-Alkylgruppe bedeutet, m' den Wert 2 oder 3 hat und n' und q den Wert 2, 3, 4 oder 5 haben, X ein Wasserstoffatom oder eine Benzoylgruppe bedeuten, p den Wert 2 oder 3 hat und R' ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, sowie die physiologisch annehmbaren Salze davon.

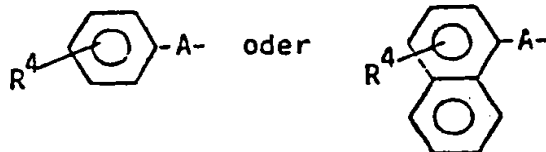
Hierin bedeutet die im Zusammenhang mit Alkyl- und Alkoxygruppen verwendete Bezeichnung "Niedrigalkylgruppe" bzw. "Niedrigalkoxygruppe" Gruppen, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome im Alkylteil enthalten.

Bei einer bevorzugten Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen steht R für die Gruppierung



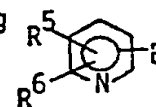
wobei die Substituenten R1 und R2, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine lineare C1-C10-Alkylgruppe, vorzugsweise eine lineare C1-C6-Alkylgruppe, ganz besonders bevorzugt eine lineare C1-C3-Alkylgruppe, zum Beispiel eine Methyl-, Ethyl- oder n-Propylgruppe, insbesondere eine Methylgruppe, bedeuten. R1 und R2 können aber auch zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 10-gliedrigen stickstoffhaltigen alicyclischen, heterocyclischen Ring bilden. Bevorzugte Beispiele für den so definierten 5- bis 10-gliedrigen heterocyclischen Ring sind der Pyrrolidin-, Piperidin- und Homopiperidinring. R3 steht für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom, das in ortho-, meta- oder para- Stellung, vorzugsweise in ortho-Stellung, zur (R1R2)N-CH2- Gruppierung gebunden ist. R3 kann auch eine Niedrigalkoxygruppe, zum Beispiel eine Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxygruppe, vorzugsweise eine Methoxygruppe, die ebenfalls in ortho-, meta- oder para-Stellung, vorzugsweise in para-Stellung, zur (R1R2)N-CH2-Gruppierung gebunden ist, sein. A bedeutet eine der folgenden Gruppierungen: -O(CH2)_k-, -O-CH2CH(OH)CH2-, -O-CH2-CH(CH3)-CH2-, -CH2-O-CH2-CH(OH)-CH2- oder -O-CH2-CH(OH)-CH(OH)-CH2-. Darin hat k den Wert 3 oder 4, wobei der Wert 3 bevorzugt wird. X ist eine Benzoylgruppe oder ein Wasserstoffatom, wobei das Wasserstoffatom bevorzugt wird. R' steht für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, vorzugsweise für ein Wasserstoffatom.

Bei einer weiteren bevorzugten Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen steht in der allgemeinen Formel I R für die Gruppierung



R⁴ bedeutet ein Wasserstoffatom, ein vorzugsweise in para-Stellung zu A gebundenes Halogenatom, wie zum Beispiel ein Fluor-, Brom- oder Chloratom, vorzugsweise ein Chloratom, eine Niedrigalkoxygruppe, wie eine Methoxy- oder Ethoxygruppe, eine Niedrigalkylgruppe, wie eine Methyl- oder Ethylgruppe, ganz besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom. A hat die obige Definition und bedeutet vorzugsweise die Gruppierung -O-(CH₂)₃- oder -O-CH₂CH(OH)CH₂-; X hat ebenfalls die obige Definition und bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom. p hat die obige Definition und hat vorzugsweise den Wert 3, R' bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

Bei einer weiteren bevorzugten Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen steht in der allgemeinen Formel I R für die Gruppierung



wobei R⁵ und R⁶, die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, zum Beispiel für ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, vorzugsweise für ein Bromatom. Das Halogenatom kann vorzugsweise in 3- und/oder 5-Stellung des Pyridinrings gebunden sein. Wenn R⁶ ein Wasserstoffatom ist, dann steht R⁵ vorzugsweise für ein Halogenatom, zum Beispiel ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, insbesondere ein Bromatom. Das Halogenatom kann vorzugsweise in 3- oder 5-Stellung, insbesondere in 5-Stellung, des Pyridinrings gebunden sein. R⁵ und R⁶ können weiterhin jeweils eine Niedrigalkyl- oder Niedrigalkoxygruppe, vorzugsweise eine in 3- und/oder 5-Stellung des Pyridinrings gebundene Methyl- oder Methoxygruppe sein. Steht R⁵ für ein Wasserstoffatom, dann bedeutet R⁶ vorzugsweise eine in 3- oder 5-Stellung des Pyridinrings gebundene Methyl- oder Methoxygruppe.

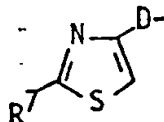
B, das in 2, 3 oder 4-Position des Pyridinrings, vorzugsweise in 2- oder 3-Position, gebunden sein kann, steht für die Gruppierung

$$\begin{array}{c} \text{N}-(\text{CH}_2)_1- \text{ oder } -(\text{CH}_2)_m- \\ | \\ \text{Y} \end{array}$$

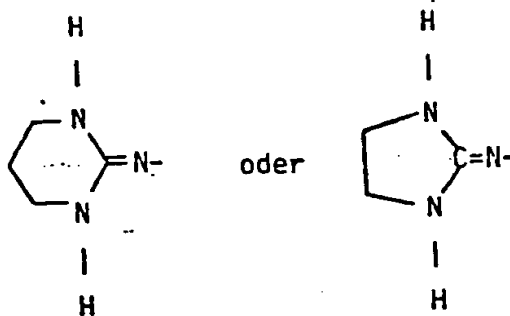
eine lineare Niedrigalkylgruppe, vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder iso-Propylgruppe, insbesondere eine Methylgruppe, bedeutet. l hat den Wert 2, 3 oder 4, vorzugsweise 2 oder 3, während m den Wert 3, 4 oder 5, vorzugsweise 4, hat. X bedeutet vorzugsweise

ein Wasserstoffatom. p hat den Wert 2 oder 3, vorzugsweise 3. R¹ bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

Bei einer weiteren bevorzugten Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen steht R für die Gruppierung

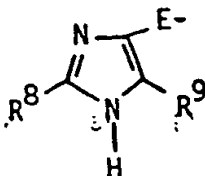


Darin kann R⁷ als Substituent die Gruppe (R¹R²)N-CH₂- sein, in der R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, eine lineare C₁-C₁₀-Alkylgruppe, vorzugsweise eine lineare C₁-C₃-Alkylgruppe, zum Beispiel eine Methyl-, Ethyl- oder n-Propylgruppe, wobei die Methylgruppe bevorzugt wird, sind. Weiterhin kann R⁷ die Gruppierung (H₂N)₂C=N-,



sein, wobei eine der beiden letztgenannten Gruppierungen ganz besonders bevorzugt wird. D bedeutet ein Verbindungsglied -CH₂-S-(CH₂)_n- oder -(CH₂)_o-, wobei n den Wert 2 oder 3, bevorzugt 2, und o den Wert 2, 3 oder 4, vorzugsweise 3, hat.

Bei einer weiteren bevorzugten Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen steht in der allgemeinen Formel I R für die Gruppierung



wobei R⁸ ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom, wie zum Beispiel ein Brom- oder Chloratom, vorzugsweise ein Chloratom, in para-Stellung substituierte Benzylgruppe bedeutet. R⁸ kann auch eine Gruppierung (R¹R²)N-CH₂- bedeuten, in der R¹ und R² die oben genannten Bedeutungen haben, vorzugsweise aber jeweils

für eine Methylgruppe stehen. R⁸ kann auch eine Aminogruppe sein. Vorzugsweise ist R⁸ ein Wasserstoffatom. R⁹ steht für ein Wasserstoffatom, eine lineare Niedrigalkylgruppe, wie zum Beispiel eine Methyl- oder Ethylgruppe, vorzugsweise eine Methylgruppe, oder eine Niedrigalkylthiogruppe, ganz besonders bevorzugt für eine Methylthiogruppe. Wenn R⁸ für ein Wasserstoffatom und R⁹ für eine Methyl-

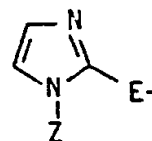
thiogruppe stehen, dann steht E vorzugsweise für die Gruppierung -CH₂-S-(CH₂)_n-, wobei n den Wert 2 oder 3, vorzugsweise 2, hat.

E bedeutet weiterhin vorzugsweise die Gruppierung

-CH₂-S-CH-CH₂- oder -CH₂-S-CH₂-CH-, wobei Y für eine Niedrig-

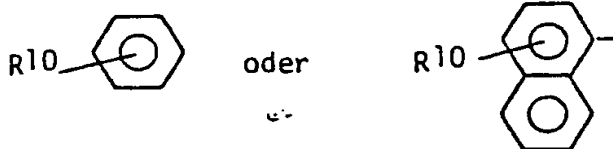
alkylgruppe, zum Beispiel für eine Methyl- oder Ethylgruppe, vorzugsweise für eine Methylgruppe, steht.

Bei einer weiteren bevorzugten Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen steht in der allgemeinen Formel I R für die Gruppierung



wobei Z ein Wasserstoffatom oder eine lineare Niedrigalkylgruppe, vorzugsweise eine Methylgruppe, bedeutet, E die obige Definition besitzt, aber vorzugsweise für die Gruppierung -CH₂-S-(CH₂)₂- steht. X und R' bedeuten vorzugsweise ein Wasserstoffatom. p hat die obige Definition, vorzugsweise aber den Wert 3.

Bei einer weiteren bevorzugten Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen steht in der allgemeinen Formel I R für die Gruppierung R''-A'-B'-, wobei R'' für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Naphthylgruppe steht. Wenn R'' eine substituierte Phenyl- oder substituierte Naphthylgruppe ist, dann kann R'' durch die Gruppierung



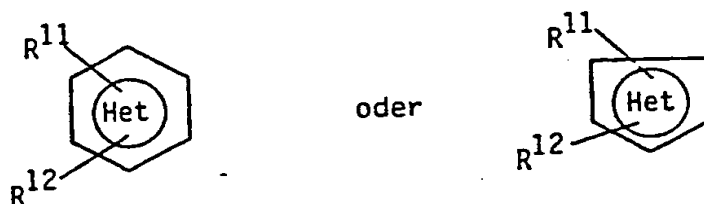
angegeben werden, worin R10 ein vorzugsweise in meta- oder para-Stellung zu A' gebundenes Halogenatom, zum Beispiel ein Fluor-, Brom-, Chlor- oder Jodat, vorzugsweise ein Fluoratom oder Chloratom, ganz besonders bevorzugt ein Fluoratom, eine lineare C1-C3-Alkylgruppe, zum Beispiel eine Methyl- oder Ethylgruppe, eine lineare C1-C3-Alkoxygruppe, zum Beispiel eine Methoxygruppe oder eine Trifluormethylgruppe, bedeutet. A' steht für eine Einfachbindung, für die Gruppierung -CR1'R2' oder ein Stickstoffatom, das mit einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl- oder Benzylgruppe oder einem Wasserstoffatom oder einer linearen C1-C3-Alkylgruppe substituiert ist. Die Aryl-, Hetaryl- oder Benzylgruppe kann beispielsweise in meta- oder para-Position - vorzugsweise in para-Position - mit einem Halogenatom, zum Beispiel Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodat, vorzugsweise Fluoratom, oder mit einer linearen C1-C3-Alkylgruppe, zum Beispiel mit einer Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe, vorzugsweise Methylgruppe, oder mit einer linearen C1-C3-Alkoxygruppe, zum Beispiel eine Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxygruppe, vorzugsweise Methoxygruppe, substituiert sein.

R1' bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, während R2' für eine unsubstituierte oder substituierte Phenylgruppe oder eine unsubstituierte Heteroarylgruppe steht. Die Heteroarylgruppe ist zum Beispiel ein Pyridinring, ein Thiophenring oder ein Furanring. Wenn die Phenylgruppe oder die Heteroarylgruppe substituiert ist, dann ist sie vorzugsweise mit einem Halogenatom, zum Beispiel einem Fluor-, Brom-, Chlor- oder Jodat, vorzugsweise einem Fluor- oder Chloratom, einer linearen C1-C3-Alkylgruppe, zum Beispiel einer Methyl- oder Ethylgruppe, oder einer linearen C1-C3-Alkoxygruppe, zum Beispiel einer Methoxygruppe, substituiert.

B' steht für eine der Gruppierungen -CH(Y)-S-(CH2)m-, -CH2-S-CH2-CH(Y)-CH2-, -CH2-S-CH(Y)-CH2-, -(CH2)-CH(Y)-, -CH2-S-CH2-CH(Y)-, -(CH2)n-, -(CH2)n-CH(Y)-, -O-(CH2)2-, -CH2-O-(CH2)o-, -CH2-O-CH2-CH(Y)-CH2-, -O-CH2-CH(Y)-, -O-CH(Y)-CH2-, -S-(CH2)q-, -S-CH2-CH(Y)-, -S-CH(Y)-CH2- und -S-CH2-CH(Y)-CH2. In diesen Gruppen bedeutet Y

ein Wasserstoffatom oder lineare C_1 - C_3 -Alkylgruppe, wie oben definiert, vorzugsweise eine Methylgruppe. m' und o' haben den Wert 2 oder 3. n'' und q haben den Wert 2, 3, 4 oder 5.

X stellt ein Wasserstoffatom oder eine Benzoylgruppe dar. p hat den Wert 2 oder 3. R' steht für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe. Bei einer weiteren bevorzugten Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen steht in der allgemeinen Formel I R für die Gruppierung R''' -A"-B"-, wobei R''' für eine substituierte oder unsubstituierte Heteroarylgruppe steht, an die gegebenenfalls ein Phenylring ankondensiert ist. Als Heteroarylgruppen kommen beispielsweise der Pyridin-, Imidazol-, Pyrimidin-, Thiophen-, Furan-, Benzimidazol- oder Chinolinring in Betracht. Der durch R''' angegebene Heteroring kann unsubstituiert oder substituiert sein. Im Falle, daß der Heteroring substituiert ist, kann R''' durch die Gruppierung



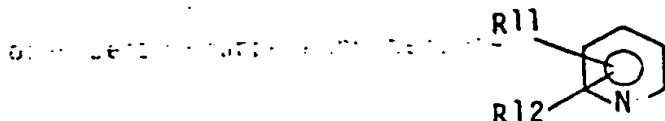
angegeben werden, worin R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander jeweils ein Halogenatom, wie zum Beispiel ein Fluor-, Brom-, Chlor- oder Jodatom, vorzugsweise ein Fluor- oder Chloratom, eine lineare C_1 - C_3 -Alkylgruppe, wie zum Beispiel eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe, vorzugsweise eine Methylgruppe, oder eine lineare C_1 - C_3 -Alkoxygruppe, vorzugsweise eine Methoxygruppe, bedeuten. A" steht für eine Einfachbindung, für die Gruppierung - $CR^{1'}R^{2'}$ oder ein Stickstoffatom, das mit einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl- oder Benzylgruppe oder einem Wasserstoffatom oder einer linearen C_1 - C_3 -Alkylgruppe substituiert ist. Die Aryl-, Hetaryl- oder Benzylgruppe kann beispielsweise in meta- oder para-Position - vorzugsweise in para-Position - mit einem Halogenatom, zum Beispiel Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, vorzugsweise Fluor- oder Chloratom, oder mit einer linearen C_1 - C_3 -Alkylgruppe, zum Beispiel mit einer Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe, vorzugsweise Methylgruppe, oder mit einer linearen C_1 - C_3 -Alkoxygruppe, zum Beispiel eine Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxygruppe, vorzugsweise Methoxygruppe, substituiert sein.

R1' bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, während R2' für eine unsubstituierte oder substituierte Phenylgruppe oder eine unsubstituierte oder substituierte Heteroarylgruppe steht. Die Heteroarylgruppe ist zum Beispiel ein Pyridinring, ein Thiophenring oder ein Furanring. Wenn die Phenylgruppe oder die Heteroarylgruppe substituiert ist, dann ist sie vorzugsweise mit einem Halogenatom, zum Beispiel einem Fluor-, Brom-, Chlor- oder Jodatom, insbesondere einem Fluor- oder Chloratom, einer linearen C1-C3-Alkylgruppe, zum Beispiel einer Methyl- oder Ethylgruppe, oder einer linearen C1-C3-Alkoxygruppe, zum Beispiel einer Methoxygruppe, substituiert. Wenn A eine Einfachbindung ist, dann ist die Einfachbindung an Position 2, 3 oder 4 des Heteroarylrestes angeordnet, d.h. sie verknüpft den Rest B, wie oben definiert, mit dem Heteroarylrest in Position 2, 3 oder 4 des Heteroarylrestes. Im Falle, daß der Heteroarylring ein Benzimidazolring ist, kommt als Verknüpfungsstelle nur die Position 2 des Benzimidazolringes in Betracht.

B" steht für eine der Gruppierungen -CH(Y)-S-(CH2)m', -CH2-S-CH2-CH(Y)-CH2-, -CH2-S-CH(Y)-CH2-, -(CH2)-CH(Y)-, -CH2-S-CH2-CH(Y)-, -(CH2)n', -O(CH2)n', -(CH2)n-CH(Y)-, -S-CH2-CH(Y)-, -S-CH(Y)-CH2-, -S-(CH2)q- oder -S-CH2-CH(Y)-CH2-, wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine lineare C1-C3-Alkylgruppe bedeutet, m' den Wert 2 oder 3 hat und n' und q jeweils den Wert 2, 3, 4 oder 5 haben.

X bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine Benzoylgruppe, während p den Wert 2 oder 3 hat und R' ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet.

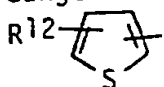
Bei einer bevorzugten Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen steht R''' für die Gruppierung




wobei R11 und R12 wie oben definiert sind. A" steht in diesem Fall bevorzugt für die Gruppierung -CR1'R2', wobei R1' ein Wasser-

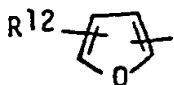
stoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, vorzugsweise ein Wasserstoffatom ist. R^{2'} steht für eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls in 4-Stellung durch ein Halogenatom, wie zum Beispiel Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, vorzugsweise ein Fluor- oder Chloratom, oder durch eine lineare C₁-C₃-Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methylgruppe, substituiert ist. In diesem Falle steht Aⁿ weiterhin vorzugsweise für ein Stickstoffatom, das mit einer Aryl-, Hetaryl- oder Benzyl-, Methylgruppe oder einem Wasserstoffatom, vorzugsweise mit einer Aryl- oder Benzylgruppe, substituiert ist. Bⁿ steht in diesem Falle, wenn Aⁿ die Gruppierung -CR^{1'}R^{2'} ist, vorzugsweise für die Gruppierung -(CH₂)_n-, -O-(CH₂)₂- oder -S-CH₂CH₂-, insbesondere für -(CH₂)_n-, wobei n wie oben definiert ist und vorzugsweise den Wert 2 oder 3 hat. In diesem Falle steht weiterhin Bⁿ, wenn Aⁿ ein mit einer Aryl-, Hetaryl- oder Benzyl-, Methylgruppe oder Wasserstoffatom substituiertes Stickstoffatom ist, für die Gruppierung -(CH₂)_n-, wobei n vorzugsweise den Wert 2 oder 3 hat. X und R¹ bedeuten dabei vorzugsweise ein Wasserstoffatom, und p besitzt vorzugsweise den Wert 3.

Bei einer weiteren bevorzugten Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen steht in der allgemeinen Formel I R¹² für die Gruppierung



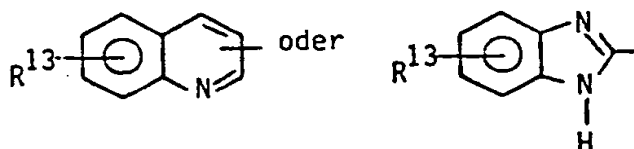
wobei R¹² ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, eine lineare C₁-C₃-Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methylgruppe, oder die Gruppierung (CH₃)₂-NCH₂- oder  N-CH₂ bedeutet, Aⁿ die oben genannte Definition hat und vorzugsweise für eine Einfachbindung in Position 2 steht. Bⁿ steht in diesem Falle für die Gruppierung -CH₂-S-CH₂-CH₂-, -CH₂-S-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-S-CH(CH₃)-CH₂- oder -CH₂-S-CH₂-CH(CH₃), vorzugsweise für -CH₂-S-CH₂CH₂-. X und R¹ haben ebenfalls die obige Definition und bedeuten vorzugsweise ein Wasserstoffatom. p besitzt vorzugsweise den Wert 3.

Bei einer weiteren bevorzugten Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen steht in der allgemeinen Formel I R¹² für die Gruppierung



wobei R^{12} wie oben definiert ist. A'' bedeutet vorzugsweise eine Einfachbindung in Position 2, B'' steht für eine der oben genannten Gruppierungen, vorzugsweise für $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, während X und R' vorzugsweise für ein Wasserstoffatom stehen und p vorzugsweise den Wert 3 besitzt.

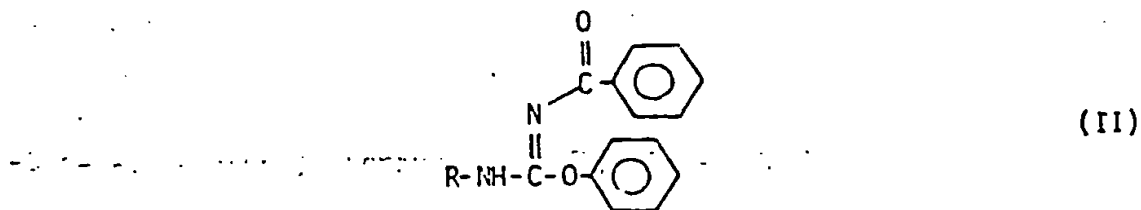
Bei einer weiteren bevorzugten Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen steht in der allgemeinen Formel I R^{13} für die Gruppierung



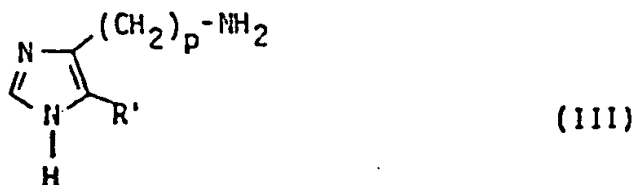
wobei R^{13} die gleiche Bedeutung wie R^{12} hat, A'' vorzugsweise eine Einfachbindung bedeutet, B'' für eine der oben genannten Gruppierungen, vorzugsweise für $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, steht, X und R' vorzugsweise für ein Wasserstoffatom stehen und p vorzugsweise den Wert 3 besitzt.

Die Erfindung umfaßt auch alle stereoisomeren Formen und Hydrate der oben beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel I. Erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R , p und R' wie oben definiert sind und X für eine Benzoylgruppe steht, können nach zwei verschiedenen Verfahrensvarianten hergestellt werden, nämlich

(a) durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II



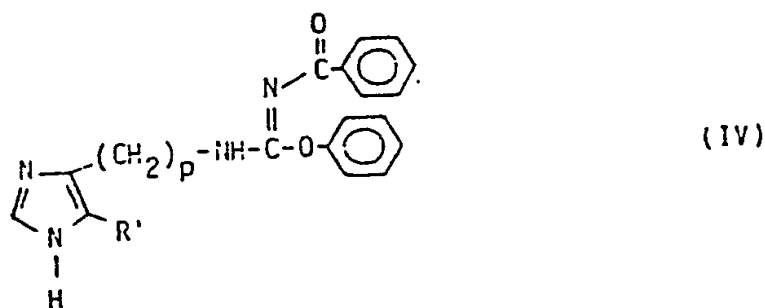
in der R die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in der R' und p die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I.

Die Umsetzung der Reaktanten erfolgt vorzugsweise in äquimolaren Mengen und in einem polaren Lösungsmittel, wie zum Beispiel einem Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, vorzugsweise Ethanol, oder in Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Pyridin, vorzugsweise in Acetonitril oder Pyridin, bei Raum- oder Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

(a₂) oder durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der R' und p die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V

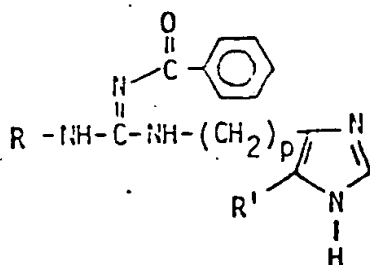


in der R die oben angegebene Bedeutung besitzt, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I.

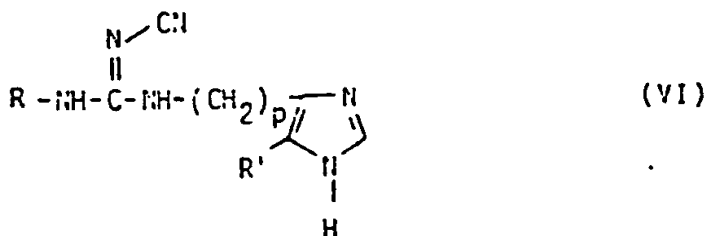
Die verwendeten Mengen und Lösungsmittel sowie Reaktionsbedingungen sind die gleichen wie oben im Zusammenhang mit der Verfahrensvariante a₁ beschrieben.

Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R, p und R' wie oben definiert sind und X für ein Wasserstoffatom steht, können nach einer der folgenden vier Verfahrensvarianten hergestellt werden:

(Ia)



(b₂) durch Hydrolyse einer Verbindung der Formel VI



(b₃) durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



in der R die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



Die Umsetzung findet in einem polaren Lösungsmittel, vorzugsweise in Pyridin, über einen Zeitraum von 3 bis 5 Stunden und bei Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels statt.

$$\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{P} \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \text{NH} \\ || \\ \text{S} \end{array} \text{SCH}_3$$

(VIII)

Auch bei dieser Variante findet die Umsetzung in einem polaren Lösungsmittel, vorzugsweise Pyridin, 3 bis 5 Stunden und bei Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels statt.

Die bei den einzelnen Verfahrensvarianten erhaltenen Verbindungen können gegebenenfalls in ihr physiologisch annehmbares Salz umgewandelt werden.

Die Erfindung umfaßt neben den stereoisomeren Verbindungen und Hydraten der Substanzen der allgemeinen Formel I daher auch die physiologisch annehmbaren Salze dieser Verbindungen. Diese Salze können zum Beispiel mit Mineralsäuren, wie Chlor-, Brom-, Jodwasserstoffsäure,

Phosphorsäure, Metaphosphorsäure, Salpetersäure oder Schwefelsäure, oder mit organischen Säuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Phenyllessigsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Methansulfonsäure, Embonsäure etc., gebildet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Verabreichung in jeder beliebigen Weise formuliert werden. Die Erfindung umfaßt daher auch Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin enthalten. Solche Arzneimittel können herkömmlicherweise unter Verwendung von einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher für die orale, bukkale, topische, parenterale oder rektale Verabreichung formuliert werden.

Für die orale Verabreichung kann das Arzneimittel in Form von beispielsweise Tabletten, Kapseln, Pulvern, Lösungen, Sirups oder Suspensionen vorliegen, die unter Verwendung von annemmbaren Verdünnungsmitteln auf herkömmliche Weise hergestellt worden sind.

Für die bukkale Verabreichung kann das Arzneimittel die Form von Tabletten oder Briefchen einnehmen, die in herkömmlicher Weise formuliert worden sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für die parenterale Verabreichung durch Bolusinjektion oder kontinuierliche Infusion formuliert werden. Formulierungen zur Injektion können in Dosiseinheitsform als Ampullen oder in Mehrfachdosenbehältern mit zugesetztem Konservierungsmittel vorliegen.

Die Arzneimittel können solche Formen, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wäßrigen Trägern, einnehmen, und sie können Formulierungshilfsmittel, wie Suspendierungs-, Stabilisierungs- und/oder Dispergierungsmittel, enthalten.

Alternativ kann der Wirkstoff auch in Pulverform zur Rekonstitution mit einem geeigneten Träger, zum Beispiel sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor dem Gebrauch vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch für rektale Zubereitungen, zum Beispiel Suppositorien oder Retentionseinläufe, formuliert werden, die zum Beispiel herkömmliche Suppositoriengrundlagen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

Zur topischen Anwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Salben, Cremes, Gels, Lotionen, Pulver oder Sprays in herkömmlicher Weise formuliert werden.

Für die orale Verabreichung ist eine geeignete Tagesdosis an erfindungsgemäßen Verbindungen 1 bis 4 Dosen bis insgesamt 5 mg bis 1 g/Tag, je nach Zustand des Patienten. Im Einzelfall kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom individuellen Verhalten gegenüber dem Wirkstoff bzw. der Art seiner Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So gibt es zum Beispiel Fälle, wo mit weniger als der oben genannten Mindestmenge ausgekommen werden kann, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch eine neuartige, bisher nicht bekannte und beschriebene pharmakologische Gesamtkaktivität aus.

Die erfindungsgemäße neue Strukturklasse zeigt sowohl eine H₁-antagonistische, als auch eine H₂-agonistische Wirkkomponente.

Dies zeigen die folgenden pharmakologischen Ergebnisse. Eine anerkannte Methode zur Bestimmung H₁-antagonistischer Wirksamkeit ist die Ermittlung der pA₂-Werte in vitro (ARUNLAKSHANA, O. und SCHILD, H.O. (1959) Some quantitative uses of drug antagonists - Br. J. Pharmacol. Chemother. 14, 48 - 58).

Zur Bestimmung der H₂-agonistischen Aktivität (pD₂-Werte) wird die Methode nach VAN ROSSUM, J.M. (1963) Cumulative dose-response curves; II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299 - 307, herangezogen.

Pharmakologische Daten

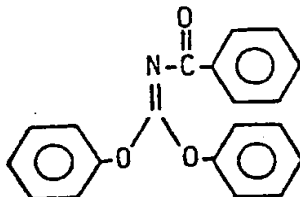
(ermittelt am isolierten Atrium bzw. Ileum des Meerschweinchens)

	PD ₂ -Wert (Atrium)	PA ₂ -Wert (Ileum)
Beispiel 10	6.05	6.95
Beispiel 12	6.70	6.25
Beispiel 17	5.92	8.49
Beispiel 51	7.17	5.50
Beispiel 60	6.54	5.64
Beispiel 78	7.17	7.20
Beispiel 105	7.29	5.91
Beispiel 121	7.29	5.70
Beispiel 127	7.40	7.28

Beispiel 1

Herstellung der Vorstufen

a) N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat



21,0 g (104 mmol) Benzoylisocyaniddichlorid und 20,5 g (218 mmol) Phenol werden in Ethylacetat gelöst und unter Kühlung tropfenweise mit 45 ml Pyridin versetzt. Nach 30 Min. wird der Ansatz i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Benzol gerührt und das ausgefallene Pyridiniumchlorid abfiltriert. Nach dem Abdampfen des Benzols i. Vak. bleibt ein braunes Öl zurück, das bei der Aufbewahrung im Kühlschrank durchkristallisiert. Das rohe Kristallisat wird mehrfach bei Raumtemperatur mit Ether ausgerührt und jeweils der unlösliche Rückstand abfiltriert. Die vereinigten Etherextrakte werden i. Vak. eingeeengt und zur Kristallisation im Kühlschrank aufbewahrt. Ausbeute: 23,7 g (72 %) farblose Nadeln, die nach Umkristallisation aus Ether bei 108° C schmelzen.

IR (KBr): 1710 (C=O), 1645 cm^{-1}

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (317,3)

Ber.: C 75,70 H 4,76 N 4,41

Gef.: C 75,72 H 4,70 N 4,47

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 224 ($[\text{M}-93]^+$, 24), 105 ($[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$, 100), 94 ($[\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}]^+$, 9), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 83).

^1H -NMR-Daten:

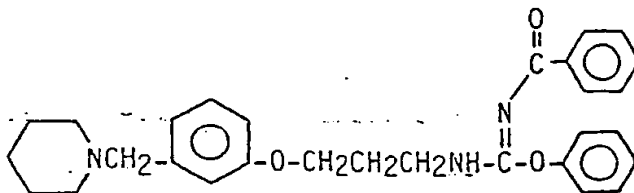
δ = 7,2 - 7,55 (m) 13 H,

(CDCl_3 , TMS als

7,93 (m) 2 H, ppm.

interner Standard)

- b) N-Benzoyl-O-phenyl-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl] isoharnstoff



2,48 g (10 mmol) 3-(3-Piperidinomethyl-phenoxy)propylamin und 3,17 g (10 mmol) N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat werden in 20 ml Ether 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Methanol gelöst und bis zur Trübung tropfenweise mit Wasser versetzt. Bei der Aufbewahrung im Kühlschrank kristallisieren 4,40 g (93 %) N-Benzoyl-O-phenyl-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]isoharnstoff als farblose Nadeln vom Schmp. 67° C aus.

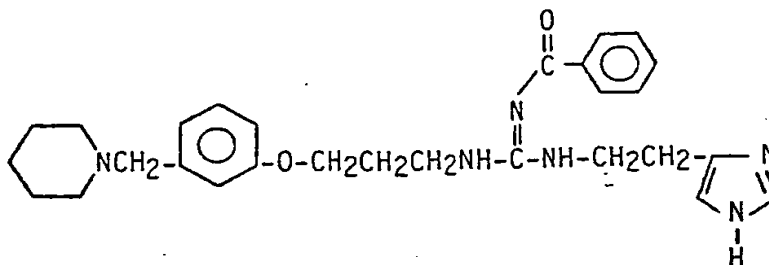
C₂₉H₃₃N₃O₃ (471,6) Ber.: C 73,86 H 7,05 N 8,91
Gef.: C 73,82 H 7,15 N 8,89

MS: m/z (rel. Int. [%])= 471 (M⁺, 7), 388 ([M-93]⁺, 35), 105([C₆H₅CO]⁺, 100), 94 ([C₆H₅OH]⁺, 45), 84 ([C₅H₁₀N]⁺, 40), 77 ([C₆H₅]⁺, 55).

IR (KBr): 1640 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR-Daten: δ = 1,2 - 1,8 (m) 6 H,
(CDCl₃, TMS als
interner Standard) 2,20 (m) 2 H,
2,37 (m) 4 H,
3,40 (s) 2 H,
3,78 (dt) 2 H,
4,13 (t) 2 H,
6,60 - 7,55 (m) 12 H,
7,87 (m) 2 H,
10,25 (t, breit) 1 H, austauschbar mit
D₂O, ppm.

N-Benzoyl-N'-[2-(imidazol-4-yl)ethyl]-N''-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]guanidin



Aus 0,92 g (5 mmol) Histamindihydrochlorid wird mit 10 mmol Natriumethylat in 100 ml Ethanol die Base freigesetzt, das ausgefallene Natriumchlorid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum auf etwa 20 ml eingeengt. Nach Zugabe von 2,36 g (5 mmol) N-Benzoyl-O-phenyl-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]isoharnstoff wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand in heißem Acetonitril gelöst. Beim Erkalten kristallisieren 1,2 g (49 %) N-Benzoyl-N'-[2-(imidazol-4-yl)ethyl]-N''-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]guanidin vom Schmp. 136° C aus.

Die Verwendung von Pyridin, Acetonitril oder tert. Butanol anstelle von Ethanol als Reaktionsmedium führt bei gleicher Reaktionszeit zu vergleichbaren Ausbeuten.

C₂₈H₃₆N₆O₂ (488,6) Ber.: C 68,83 H 7,43 N 17,20
Gef.: C 69,07 H 7,61 N 17,29

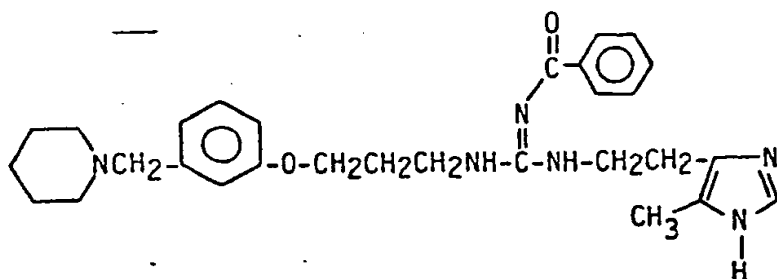
MS: m/z (rel. Int. [%]) = 488 (M⁺, 11), 105 (100, 95 (33), 84 (57), 77 (75).

¹H-NMR-Daten:
(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ^H = 1,15 - 1,85 (m) 6 H,
2,00 (m) 2 H,
2,28 (m) 4 H,
2,77 (t) 2 H,
3,32 (s) 2 H,
3,0 - 3,8 (m) 4 H,
4,00 (t) 2 H,
6,55 - 7,55 (m) 9 H,
8,02 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 2

N-Benzoyl-N'-[2-(5-methylimidazol-4-yl)ethyl]-N''-[3-(3-piperidino-methyl-phenoxy)propyl]guanidin



5 mmol 5-Methylhistamin, dargestellt aus 0,99 g Dihydrochlorid mit 10 mmol Natriumethylat in Ethanol, werden mit 2,36 g (5 mmol) N-Benzoyl-O-phenyl-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]isoharnstoff (Beispiel 1 b) 1 h in 20 ml Acetonitril unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird das Reaktionsprodukt durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig, Fließmittel: Ethylacetat/methanol. Ammoniak 90 + 10) isoliert. Das Eluat wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Acetonitril gelöst und mit Ethylacetat versetzt. Bei der Aufbewahrung im Kühlschrank (- 20° C) kristallisieren 0,25 g (10 %) N-Benzoyl-N'-[2-(5-methylimidazol-4-yl)ethyl]-N''-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]guanidin vom Schmp. 118 - 120° C aus.

C₂₉H₃₈N₆O₂ (502,7)

Ber.: C 69,29 H 7,62 N 16,72

Gef.: C 69,07 H 7,77 N 16,61

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 502 (M⁺, 1), 109 (6), 105 (8), 95 (25), 84 (42), 77 (7), 44 (100).

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,15 - 1,7 (m) 6 H,

2,00 (m) 2 H,

2,10 (s) 3 H,

2,27 (m) 4 H,

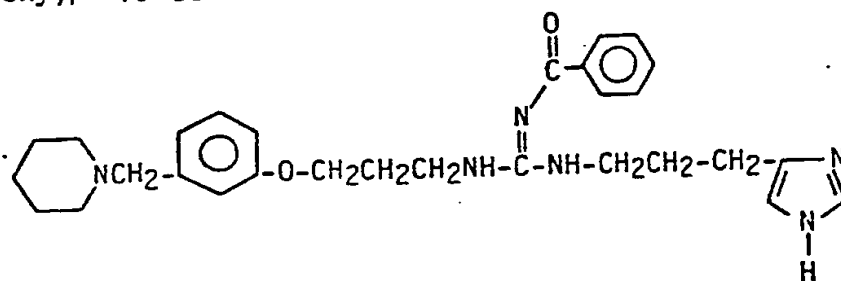
2,70 (t) 2 H,

-24-

3,33 (s) 2 H,
3,0 - 3,8 (m) 4 H,
4,00 (t) 2 H,
6,55 - 7,6 (m) 8 H,
8,02 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 3

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]guanidin



Aus 0,99 g (5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin-dihydrochlorid wird mit 10 mmol Natriumethylat in Ethanol die Base freigesetzt, ausgefallenes Natriumchlorid abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und in Pyridin aufgenommen. Nach Zusatz von 2,36 g (5 mmol) N-Benzoyl-O-phenyl-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]isoharnstoff (Beispiel 1, Herstellung b) wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend i. Vak. eingedampft und das Produkt durch präparative Schichtchromatographie (vgl. Beispiel 2) isoliert. Das i. Vak. eingedampfte Eluat wird in heißem Acetonitril gelöst und zur Kristallisation stehengelassen. Ausbeute 1,4 g (56 %) farblose Nadeln vom Schmp. 1150 C.

C₂₉H₃₈N₆O₂ (502,7) Ber.: C 69,29 H 7,62 N 16,72
Gef.: C 69,47 H 7,72 N 16,76

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 502 (M⁺, 24), 109 (50), 105 (100), 84 (25), 77 (39).

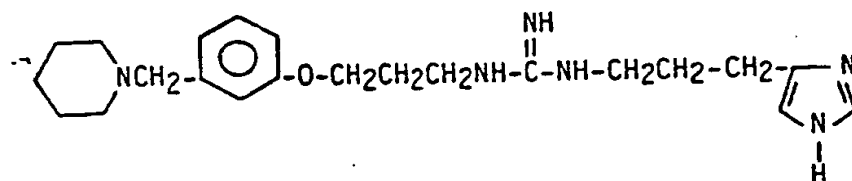
IR (KBr): 1600 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR-Daten:(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,15 - 2,4 (m) 14 H,
 2,58 (t) 2 H,
 3,32 (s) 2 H,
 2,75 - 3,8 (m) 4 H,
 4,03 (t) 2 H,
 6,55 - 7,55 (m) 9 H,
 8,06 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 4

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]
guanidin



0,90 g (1,79 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]guanidin (Beispiel 3) werden 7 h in 45 ml 20-proz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsansatzes wird die ausgefallene Benzoesäure abfiltriert, das Filtrat zudem dreimal mit Ether extrahiert und die wäßrige Phase i.Vak. zur Trockne eingedampft. Man erhält 0,8 g (88 %) trockenen Schaum.

 $C_{22}H_{34}N_6O \times 3 HCl$ (507,9)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 398 (M⁺, 3), 109 (39), 95 (50), 84 (67).

¹H-NMR-Daten:(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,3 - 2,3 (m) 8 H,
 2,4 - 3,65 (m) 12 H,
 4,08 (t) 2 H,
 4,18 (s) 2 H,
 6,8 - 7,5 (m) 5 H,
 7,6 (s, breit) 2 H, austauschbar mit

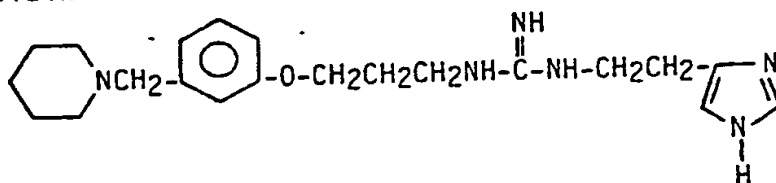
D₂O

7,75 - 8,25 (m) 2 H, austauschbar mit
D₂O

8,93 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 5

N-[2-(Imidazol-4-yl)ethyl]-N'-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-
guanidin



1,4 g (3,4 mmol) N-Cyano-N'-[2-(imidazol-4-yl)ethyl]-N''-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]guanidin werden mit 50 ml konzentrierter Salzsäure 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Reaktionsansatz i.Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand dreimal mit wasserfreiem Aceton ausgerührt. Die vereinigten Extrakte werden i.Vak. eingedampft und ergeben 1,5 g (89 %) des stark hygroskopischen Trihydrochlorids, das bei 100° C sintert. Das Tripikrat sintert bei 95 - 100° C.

C₂₁H₃₂N₆O x 3 C₆H₃N₃O₇ (1071,8)

Ber.: C 43,70 H 3,86 N 19,60

Gef.: C 43,65 H 3,71 N 19,43

C₂₁H₃₂N₆O x 3 HCl (493,9)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 384 (M⁺, 40), 302 (82), 107 (100), 95 (21, 84 (98).

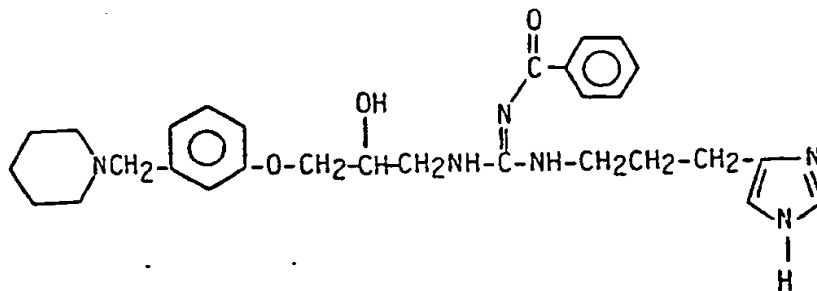
¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, H-D-Austausch mit
CF₃COOD; TMS als interner
Standard)

δ = 1,2 - 2,4 (m) 8 H,
2,6 - 3,9 (m) 10 H,
4,13 (t) 2 H,
4,27 (s) 2 H,
6,85 - 7,7 (m) 5 H,
9,00 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 6

N-Benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Methode A

1,32 g (5 mmol) 2-Hydroxy-3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propylamin werden mit 1,59 g (5 mmol) N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat in 30 ml Acetonitril 40 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0,63 g (5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend das Reaktionsprodukt durch präparative Schichtchromatographie isoliert (Kieselgel 60 PF254 gipshaltig, Fließmittel: Chloroform/methanol. Ammoniak, 94 + 6). Nach dem Eindampfen des Eluats erhält man durch Kristallisation aus Ethylacetat 0,62 g (24 %) farblose Kristalle vom Schmp. 75 - 77° C.

C₂₉H₃₈N₆O₃ (518,7)

Ber.: C 67,16 H 7,39 N 16,20

Gef.: C 66,89 H 7,50 N 15,91

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,15 - 1,7 (m) 6 H,

1,83 (m) 2 H,

2,27 (m) 4 H,

2,57 (m) 2 H,

3,32 (s) 2 H,

2,9 - 3,8 (m) 4 H,

3,95 (m) 3 H,

5,5 (m) 1 H, austauschbar mit D₂O

6,5 - 7,5 (m) 11 H, 2 H austauschbar
mit D₂O

8,03 (m) 2 H,

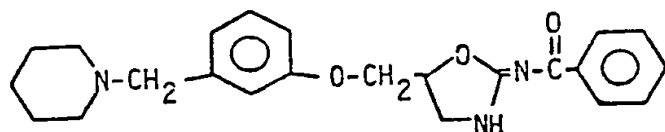
10,2 (m, br.) 1 H, austauschbar mit

D₂O, ppm.

Methode B

Herstellung der Vorstufe

2-Benzoylimino-5-[(3-piperidinomethyl-phenoxy)methyl]oxazolidin



2,64 g (10 mmol) 2-Hydroxy-3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propylamin in 10 ml Methylenchlorid werden bei 0 bis -10° C in eine Lösung von 2,02 g (10 mmol) Benzoylisocyaniddichlorid in 20 ml Methylenchlorid getropft. Nach tropfenweiser Zugabe einer Mischung von 1,5 ml Triethylamin und 10 ml Methylenchlorid wird 30 Min. gerührt, anschließend das entstandene Triethylammoniumchlorid durch Waschen mit Wasser entfernt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.
Ausb.: 3,5 g (89 %) farblose Nadeln vom Schmp. 126° C.

C₂₃H₂₇N₃O₃ (393,5)

Ber.: C 70,21 H 6,92 N 10,68
Gef.: C 70,16 H 6,97 N 10,81

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,38 (m) 2 H,
1,48 (m) 4 H,
2,30 (m) 4 H,
3,38 (s) 2 H,
3,69 (dd) 1 H,
3,95 (dd) 1 H,
4,20 (dd) 1 H,
4,29 (dd) 1 H,
5,13 (m) 1 H,
6,8 - 7,0 (m) 3 H,
7,24 (m) 1 H,
7,4 - 7,6 (m) 3 H,
8,09 (m) 2 H,
9,67 (s) 1H, austauschbar mit D₂O,
ppm.

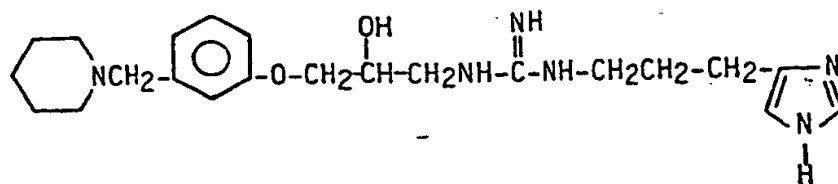
N-Benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

1,97 g (5 mmol) 2-Benzoylimino-5-[(3-piperidinomethyl-phenoxy)methyl]oxazolidin werden mit 0,69 g (5,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin in 30 ml Pyridin 8 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert und das Reaktionsprodukt analog Methode A isoliert und gereinigt.

Ausb. 1,1 g (42 %)

Beispiel 7

N-[2-Hydroxy-3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)-propyl]guanidin



0,4 g (0,77 mmol) N-Benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(piperidinomethyl-phenoxy)-propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin (Beispiel 6) werden in 45 ml 15-proz. Salzsäure 6 h unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsansatz wird analog Beispiel 4 aufgearbeitet. Nach dem Eindampfen der wäßrigen Lösung wird der Rückstand aus Isopropylalkohol/Ether kristallisiert. Man erhält nach Trocknung i.Vak. bei Raumtemperatur 0,42 g (93 %) des hygroskopischen Trihydrochlorids, das 1 Mol Isopropylalkohol enthält und bei 75° C sintert.

$C_{22}H_{34}N_6O_2 \times 3 HCl \times C_3H_8O$ (584,0)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 415 ($[M+H]^+$, 91), 331 (13), 265 (22), 192 (37), 109 (100), 84 (87).

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,03 (d) 6 H, Isopropylalkohol

1,15 - 2,2 (m) 8 H,

2,3 - 4,3 (m) 16 H,

5,6 (m, breit) 2 H, austauschbar mit

D₂O

6,7 - 8,1 (m) 8 H, 3 H austauschbar mit

D₂O

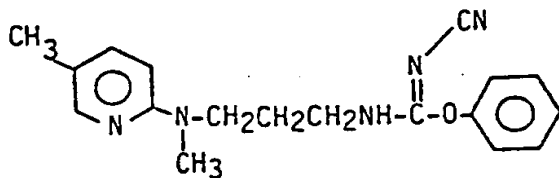
8,96 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 8

N¹-[3-[N-(5-Methyl-pyrid-2-yl)-methylamino]propyl]-N²-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]guanidin-trihydrochlorid

Herstellung der Vorstufen

- a) O-Phenyl-N¹-cyano-N²-[3-[N-(5-methyl-pyrid-2-yl)-methylamino]propyl]-isoharnstoff



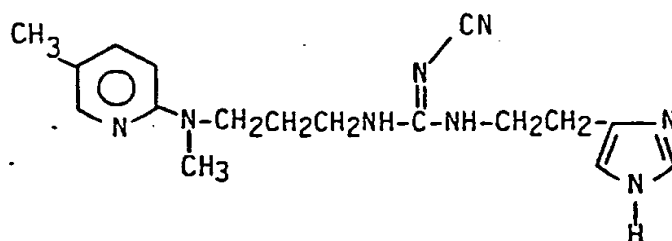
3,60 g (20 mmol) N-Methyl-N-(5-methyl-pyrid-2-yl)-propan-1,3-diamin und 4,76 g (20 mmol) Diphenylcyanimidocarbonat werden in 30 ml i-Propanol 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen und zweimal mit 100 ml 1 N Natronlauge extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die organ. Phase i. Vak. eingedampft. Das erhaltene Öl kristallisiert nach kurzer Zeit zu farblosen Kristallen vom Schmp. 1850 C (Zers.)

Ausbeute: 4,19 g (65 %)

C₁₈H₂₁N₅O (323,4)

Rf: 0,45 (CH₂Cl₂/CH₃OH 98:2)

b) N¹-Cyano-N²-[3-[N-(5-methyl-pyrid-2-yl)-methylamino]propyl]-
-N³-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-guanidin



3,00 g (9,3 mmol) O-Phenyl-N¹-cyano-N²-[3-[N-(5-methyl-pyrid-2-yl)-methylamino]propyl]-isoharnstoff und 1,03 g (9,3 mmol) Histamin werden in 60 ml i-Propanol 10 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Ethanol (60:40) chromatographiert. Die Hauptfraktion ergibt nach Abdampfen des Lösungsmittels 1,76 g (56 %) der Titelverbindung. Farbloser Feststoff vom Schmp. 152 - 153° C (aus Chloroform)

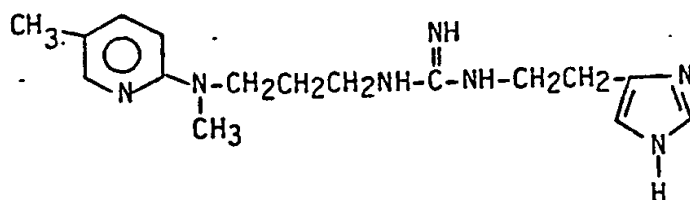
C₁₇H₂₄N₈ (340,4)

Rf: 0,41 (EtOAc/EtOH 60:40)

¹ H-NMR-Daten:	δ = 1,73 (m) 2 H,
(CD ₃ OD, TMS als	2,16 (s) 3 H,
interner Standard)	2,84 (t) 2 H,
	2,96 (s) 3 H,
	3,18 (t) 2 H,
	3,36 - 3,69 (m) 4 H,
	5,0 (breit) 3 H,
	6,56 (d) 1 H,

6,90 (s) 1 H,
7,37 (dd) 1 H,
7,64 (s) 1 H,
7,99 (d) 1 H ppm.

N1-[3-[N-(5-Methyl-pyrid-2-yl)-methylamino]propyl]-N2-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]guanidin-trihydrochlorid



2,0⁻g (5,9 mmol) N1-Cyano-N2-[3-[N-(5-methyl-pyrid-2-yl)-methyl-amino]propyl]-N3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-guanidin werden in 20 ml 4 N Salzsäure 9 h gekocht. Die Lösung wird i.Vak. eingedampft, der verbleibende Rückstand in 10 ml Methanol aufgenommen und mit 3,3 ml 5,5 N Natriummethylat-Lösung 10 Min. gerührt. Nach Absaugen des Niederschlags wird nochmals i. Vak. eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Essigester/Methanol (1:1) an Aluminiumoxid (neutral) gereinigt. Die Hauptfraktion ergibt nach Eindampfen 0,88 g eines farblosen Öls, das in 20 ml Wasser gelöst wird. Nach Zugabe von 6,1 ml 2 N Salzsäure wird die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1,16 g (47 %) der Titelverbindung als farblosen, hygroskopischen Feststoff.

C₁₆H₂₈Cl₃N₇ (424,8)

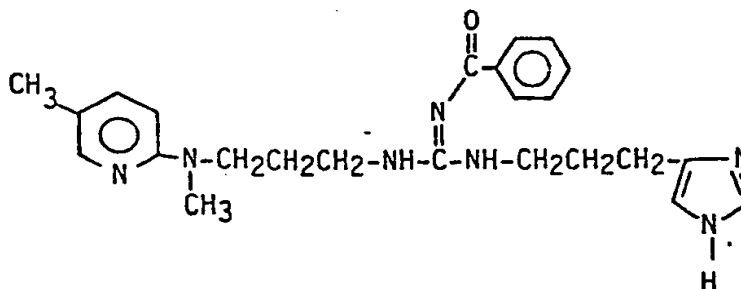
Rf: 0,2 (Base, Alox, EtOAc/MeOH 1:1)

1H-NMR-Daten:	δ = 2,01 (m) 2 H,
(CD ₃ OD, TMS als	2,29 (s) 3 H,
interner Standard)	3,10 (t) 2 H,
	3,34 (s) 3 H,

3,40 (t) 2 H,
 3,52 - 3,94 (m) 4 H,
 4,8 (breit) 7 H,
 7,38 (d) 1 H,
 7,60 (s) 1 H,
 7,86 (d) 1 H,
 7,99 (dd) 1 H,
 9,00 (s) 1 H, ppm.

Beispiel 9

N¹-Benzoyl-N²-[3-[N-(5-methyl-pyridin-2-yl)-methylamino]propyl]
 -N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin



3,48 g (10 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-O-phenyl-
 isoharnstoff und 1,79 g (10 mmol) N-Methyl-N-(5-methyl-pyridin-2-yl)
 1,3-propandiamin werden in 50 ml Ethanol 20 Stunden unter Rückfluß
 gekocht. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird
 an Kieselgel mit Essigester/Ethanol (80:20) chromatographiert. Die
 Hauptfraktion ergibt nach Abdampfen des Lösungsmittels 3,76 g (76 %)
 eines blaßgelben Öls.

C₂₄H₃₁N₇O (433,56)

¹H-NMR-Daten:

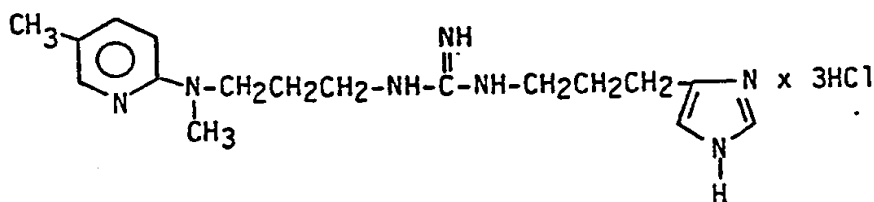
(CD₃OD, TMS als
 interner Standard)

δ = 1,71 - 2,20 (m) 4 H,
 2,17 (s) 3 H,
 2,77 (t) 2 H,

3,07 (s) 3 H,
3,35 - 3,61 (m) 4 H,
3,71 (t) 2 H,
5,0 (breit) 3 H,
6,80 (d) 1 H,
7,10 (s) 1 H,
7,50 - 7,82 (m) 4 H,
7,86 (s) 1 H,
8,18 (d) 1 H,
8,39 - 8,53 (m) 2 H ppm.

Beispiel 10

N¹-[3-[N-(5-Methyl-pyridin-2-yl)-methylamino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin-trihydrochlorid



Aus 1,38 g (3,2 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[3-[(N-5-methyl-pyridin-2-yl)-methylamino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin (Beispiel 9) und 20 ml konz. Salzsäure werden 1,41 g eines braunen Feststoffs erhalten, der nach Überführung in die Base mit Essigester/Methanol (1:1) als Laufmittel an Aluminiumoxid chromatographisch gereinigt wird. Nach Rückführung in das Trihydrochlorid erhält man 0,64 g (46 %) eines farblosen, amorphen Feststoffs, der hygroskopisch ist.

C₁₇H₃₀Cl₃N₇ (438,83)

¹H-NMR-Daten:

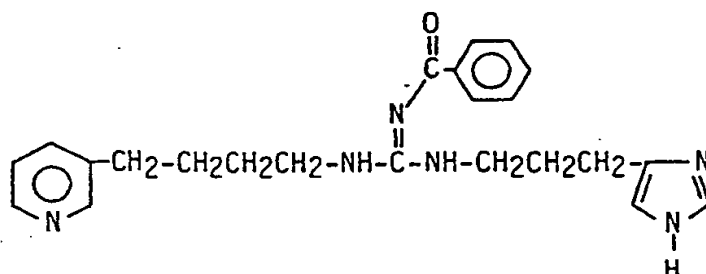
(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1,82 - 2,23 (m) 4 H,
2,29 (s) 3 H,
2,89 (t) 2 H,

3,20 - 3,55 (m) 4 H,
 3,30 - (s) 3 H,
 3,80 (t) 2 H,
 4,8 (breit) 7 H,
 7,36 (d) 1 H,
 7,48 (s) 1 H,
 7,84 (m) 1 H,
 7,99 (dd) 1 H,
 8,92 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 11

N¹-Benzoyl-N²-[4-(pyridin-3-yl)butyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin



3,48 g (10 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-O-phenylisoharnstoff und 1,50 g (10 mmol) 3-(4-Aminobutyl)pyridin werden in 50 ml Ethanol analog zu Beispiel 9 umgesetzt. Nach Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel mit Essigester/Ethanol (80:20) wird der erhaltene Feststoff aus Essigester umkristallisiert. 2,54 g (63 %) farblose Kristalle vom Schmp. 119,0 - 120,1° C.

C₂₃H₂₈N₆O (404,51)

¹H-NMR-Daten:
 (CDCl₃, TMS als
 interner Standard)

δ = 1,50 - 2,10 (m) 6 H,
 2,50 - 2,82 (m) 4 H,
 3,29 - 3,71 (m) 4 H,
 6,89 (s) 1 H,

-36-

M07.11.85
0199845

7,22 - 7,73 (m) 7 H, 1 H austauschbar
mit D₂O

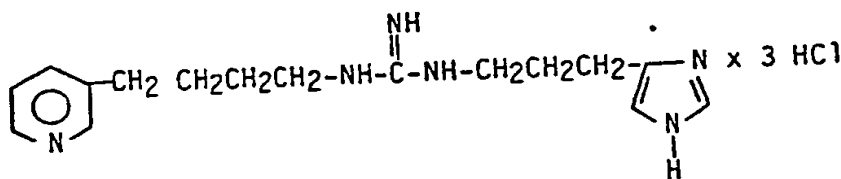
8,29 - 8,50 (m) 2 H, .

8,61 (d) 2 H,

9,5 (breit) 1 H, austauschbar mit
D₂O, ppm.

Beispiel 12

N¹-[4-(Pyridin-3-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin
-trihydrochlorid



Analog zu Beispiel 10 werden aus 0,90 g (2,2 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[4-(pyridin-3-yl)butyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin und 15 ml konz. Salzsäure 0,89 g (97 %) eines farblosen, sehr hygroskopischen Schaums erhalten.

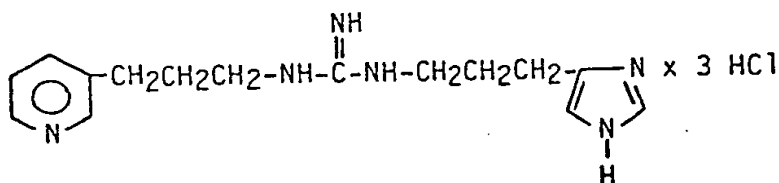
C₁₆H₂₇Cl₃N₆ (409,79)

¹H-NMR-Daten:
(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1,53 - 2,19 (m) 6 H, .
2,69 - 3,08 (m) 4 H,
3,13 - 3,41 (m) 4 H,
4,85 (breit) 7 H,
7,39 (s) 1 H,
7,94 - 8,16 (m) 1 H,
8,52 - 8,93 (m) 4 H ppm.

Beispiel 13

N¹-[3-(Pyridin-3-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-
guanidin-trihydrochlorid



Analog zu Beispiel 10 werden aus 0,9 g (2,4 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[3-(pyridin-3-yl)propyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin und 15 ml konz. Salzsäure 0,80 g (96 %) eines farblosen, hygroskopischen Schaums erhalten.

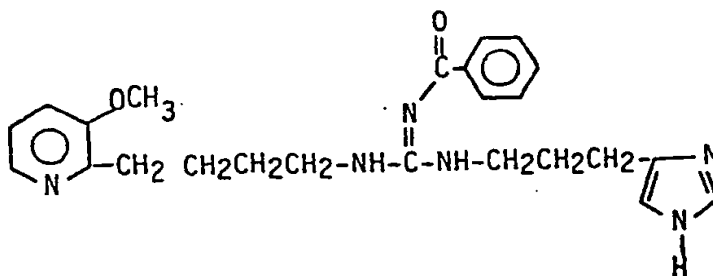
C₁₅H₂₅Cl₃N₆ (395,79)

¹H-NMR-Daten:
(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ⁰ = 1,53 - 2,20 (m) 4 H,
2,69 - 3,08 (m) 4 H,
3,1 - 3,4 (m) 4 H,
4,85 (breit) 7 H,
7,39 (s) 1 H,
7,94 - 8,16 (m) 1 H,
8,52 - 8,93 (m) 4 H ppm.

Beispiel 14

N¹-Benzoyl-N²-[4-(3-methoxy-pyridin-2-yl)butyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin



3,48 g (10 mmol) N1-Benzoyl-N2-[3-(4-imidazolyl)-propyl]-O-phenyl-isoharnstoff und 1,80 g (10 mmol) 2-(4-Aminobutyl)-3-methoxy-pyridin werden in 50 ml Ethanol 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Ethanol (80:20) chromatographiert. Die Hauptfraktion ergibt nach Abdampfen des Lösungsmittels 3,67 g (84 %) des Benzoylguanidins als farbloses Öl.

C₂₄H₃₀N₆O₂ (434,35)

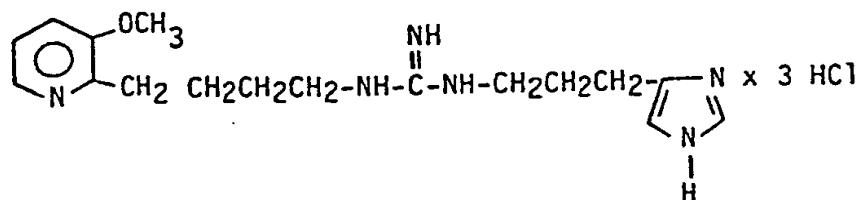
¹H-NMR-Daten:

(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1,55 - 1,84 (m) 4 H,
1,92 (quin) 2 H,
2,67 (t) 2 H,
2,84 (t) 2 H,
3,23 - 3,50 (m) 4 H,
3,86 (s) 3 H,
4,85 (breit) 3 H,
6,87 (s) 1 H,
7,12 - 7,50 (m) 5 H,
7,60 (s) 1 H,
7,96 - 8,21 (m) 3 H, ppm.

Beispiel 15

N1-[4-(3-Methoxy-pyridin-2-yl)butyl]-N2-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin-trihydrochlorid



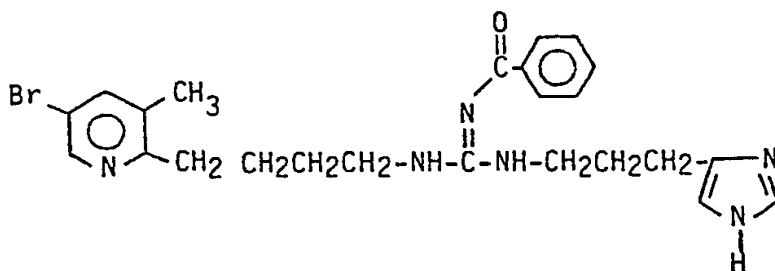
0,75 g (1,7 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[4-(3-methoxy-pyridin-2-yl)butyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin und 15 ml konz. Salzsäure werden 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird mit Wasser auf 30 ml verdünnt und mit 4 x 25 ml Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird danach filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zweimal mit 20 ml abs. Ethanol aufgenommen und abermals eingedampft. Man erhält 0,74 g (98 %) eines farblosen, amorphen Feststoffes, der sehr hygroskopisch ist.

C₁₇H₂₉Cl₃N₆O (439,81)

¹ H-NMR-Daten:	δ = 1,57 - 2,25 (m) 6 H,
(CD ₃ OD, TMS als	2,89 (t) 2 H,
interner Standard)	3,02 - 3,48 (m) 6 H,
	4,12 (s) 3 H,
	4,8 (breit) 7 H,
	7,47 (s) 1 H,
	7,88 - 8,45(m) 3 H,
	8,90 (d) 1 H ppm.

Beispiel 16

N¹-Benzoyl-N²-[4-(5-brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N³-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)guanidin



Eine Mischung aus 3,48 g (10 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-O-phenyl-isoharnstoff und 2,43 g (10 mmol) 2-(4-Aminobutyl)-5-

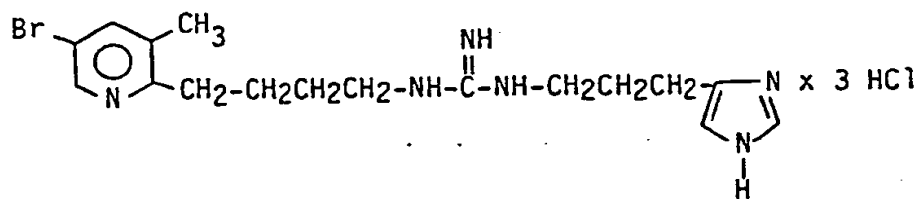
brom-3-methyl-pyridin in 50 ml Ethanol wird 18 Stunden gekocht. Das nach Eindampfen erhaltene Öl wird an Kieselgel mit Essigester/Ethanol (80:20) als Laufmittel gereinigt. Die Hauptfraktion ergibt nach Abdampfen des Laufmittels einen farblosen Feststoff, der aus Essigester umkristallisiert wird. Man erhält 2,48 g (50 %) farblose Kristalle vom Schmp. 126,5 - 127,8° C.

C₂₄H₂₉BrN₆O (497,44)

¹ H-NMR-Daten:	δ = 1,60 - 2,19 (m) 6 H,
(CD ₃ OD, TMS als	2,32 (s) 3 H,
interner Standard)	2,62 - 3,00 (m) 4 H,
	3,45 - 3,67 (m) 4 H,
	5,0 (breit) 3 H,
	7,04 (s) 1 H,
	7,47 - 7,70 (m) 3 H,
	7,80 (s) 1 H,
	7,95 (d) 1 H,
	8,38 - 8,49 (m) 2 H,
	8,61 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 17

N¹-[4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N²[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin-trihydrochlorid



1,00 g (2 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[4-(5-brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin werden in 20 ml konz. Salzsäure 18 Stunden gekocht. Die nach Abkühlen auf 40 ml verdünnte

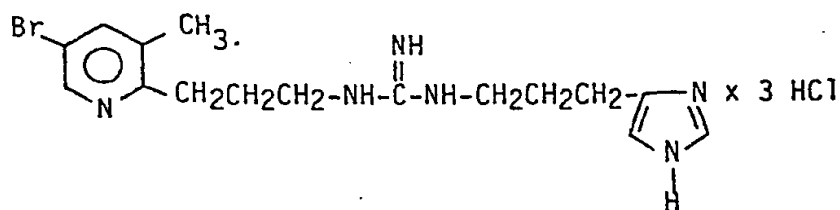
wäßrige Lösung wird mit 4 x 20 ml Diethylether extrahiert, filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird zweimal in 20 ml abs. Ethanol aufgenommen und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird dann mit Natriummethylat in die Base überführt und an Aluminiumoxid mit Essigester/Methanol (1:1) chromatographiert. Die Hauptfraktion wird nach Eindampfen in 5 ml Wasser aufgenommen, mit 0,5 ml konz. Salzsäure versetzt und im Vakuum eingedampft. Nach abermaligem Eindampfen mit 20 ml abs. Ethanol erhält man 0,62 g (60 %) der Titelverbindung in Form eines farblosen, hygroskopischen Feststoffes.

$C_{17}H_{28}BrCl_3N_6$ (502,71)

1H -NMR-Daten:	$\delta = 1,68 - 2,22$ (m) 6 H,
(CD_3OD , TMS als	2,61 (s) 3 H,
interner Standard)	2,91 (t) 2 H,
	3,05 - 3,52 (m) 6 H,
	4,95 (breit) 7 H,
	7,61 (s) 1 H,
	8,89 (d) 1 H,
	9,10 (d) 2 H ppm.

Beispiel 18

N^1 -[3-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)propyl]- N^2 -[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin-trihydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 17 aus N^1 -Benzoyl- N^2 -[3-(5-brom-3-methyl-pyridin-2-yl)propyl]- N^3 -[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin in konz. Salzsäure.

Farbloser hygroskopischer Feststoff.

$C_{16}H_{26}BrCl_3N_6$ (488,68)

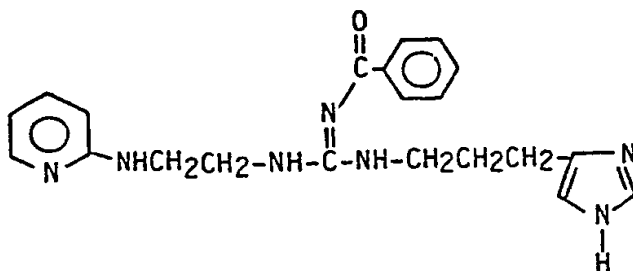
1H -NMR-Daten:

(CD_3OD , TMS als
interner Standard)

δ = 1,68 - 2,22 (m) 4 H,
2,61 (s) 3 H,
2,87 (t) 2 H,
3,05 - 3,52 (m) 6 H,
4,95 (breit) 7 H,
7,48 (s) 1 H,
8,83 (d) 1 H,
8,93 (d) 2 H ppm.

Beispiel 19

N¹-Benzoyl-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N³-[2-(pyridin-2-yl)-
-amino)ethyl]-guanidin



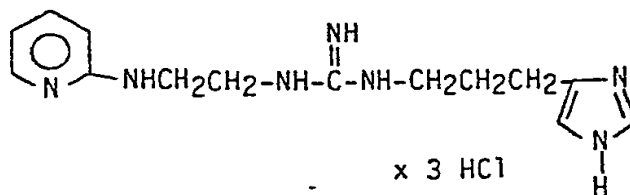
Aus 0,69 g (5 mmol) N-(2-Pyridinyl)-ethylendiamin und 1,74 g (5 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-O-phenyl-isoharnstoff werden nach 24-stündigem Kochen in 30 ml Ethanol und chromatographischer Reinigung des Rohprodukts (Kieselgel, Essigester/Ethanol 80:20) analog zu Beispiel 16 1,50 g (76 %) des Benzoylguanidins in Form eines farblosen Öls erhalten.

$C_{21}H_{25}N_7O$ (391,47)

¹H-NMR-Daten: δ = 1,77 - 2,12 (m) 2 H,
 (CD₃OD, TMS als 2,65 (t) 2 H,
 interner Standard) 3,29 (t) 2 H,
 3,46 - 3,89 (m) 4 H,
 4,85 (breit) 4 H, austauschbar mit D₂O
 6,45 - 7,62 (m) 8 H,
 7,98 - 8,30 (m) 3 H ppm.

Beispiel 20

N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(pyridin-2-yl-amino)ethyl]-
 guanidin-trihydrochlorid



Analog zu Beispiel 17 werden aus 1,21 g (3,1 mmol) N¹-Benzoyl-N²-
 [3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N³-[2-(pyridin-2-yl-amino)ethyl]-guanidin
 und 20 ml konz. Salzsäure 0,93 g (76 %) eines farblosen, hygroskopischen Feststoffes erhalten.

C₁₄H₂₄Cl₃N₇ (396,75)

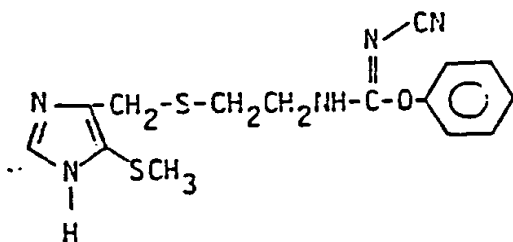
¹H-NMR-Daten: δ = 1,80 - 2,21 (m) 2 H,
 (CD₃OD, TMS als 2,69 - 3,00 (m) 2 H,
 interner Standard) 3,37 (t) 2 H,
 3,57 - 3,83 (m) 4 H,
 4,8 (breit) 8 H, austauschbar mit D₂O,
 6,96 (t) 1 H,
 7,22 (d) 1 H,
 7,44 (s) 1 H,
 7,83 - 8,16 (m) 2 H,
 8,87 (s) 1 H ppm.

Beispiel 21

N^1 -[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethyl]- N^2 -[2-[[5-methylthio-1H-imidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]guanidin-trihydrochlorid

Herstellung der Vorstufen

a) O-Phenyl- N^1 -cyano- N^2 -[2-[[5-methylthio-1H-imidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]-isoharnstoff



5,50 g (20 mmol) 2-[[5-Methylthio-1H-imidazol-4-yl]methylthio]ethyl-amin-dihydrochlorid werden zu einer Lösung aus 0,92 g (40 mmol) Natrium in 60 ml trockenem Ethanol gegeben. Nach 30-minütigem Rühren wird der gebildete Niederschlag abgesaugt.

Das Filtrat wird unter Eiskühlung mit 4,76 g (20 mmol) Diphenylcyanimidocarbonat in 10 ml Ethanol versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Öl kristallisiert nach kurzem Rühren mit 150 ml Methylenchlorid.

Ausbeute 5,77 g (83 %)

Farblose Kristalle vom Schmp. 158 - 159 ° C

$C_{15}H_{17}N_5OS_2$ (347,5)

Rf ($CH_3OH/N(C_2H_5)_3$ 97:3): 0,76

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 2,24 (s) 3 H,

2,57 - 2,89 (m) 2 H,

3,31 - 3,68 (m) 2 H,

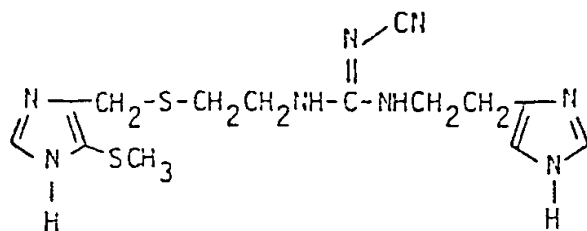
3,75 (s) 2 H,

7,12 - 7,58 (m) 5 H,

7,63 (s) 1 H,

8,9 (breit) 1 H, austauschbar mit D_2O , ppm.

b) N¹-Cyano-N²-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-N³-[2-[[5-methylthio-1H-imidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]guanidin



2,68 g (7,7 mmol) O-Phenyl-N¹-cyano-N²-[2-[[5-methylthio-1H-imidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]-isoharnstoff und 0,86 g (7,7 mmol) Histamin werden in 40 ml i-Propanol 8 h bei 70 ° C gerührt. Nach Eindampfen der Lösung i. Vak. wird der erhaltene Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Ethanol (60:40) chromatographiert. Die Hauptfraktion gibt nach Eindampfen 1,86 g (71 %) der Titelverbindung in Form eines farblosen amorphen Feststoffes. Schmp. 80 - 82 ° C

C₁₄H₂₀N₃S₂ (354,5)

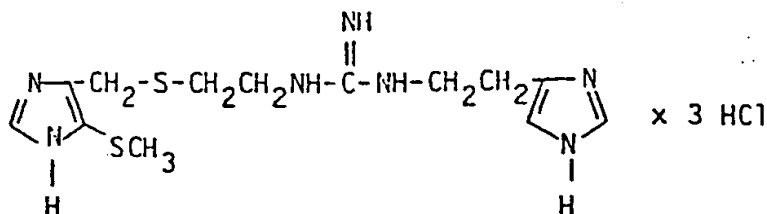
R_f (EtOAc/EtOH 60:40): 0,42

¹H-NMR-Daten:

(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

σ = 2,32 (s) 3 H,
2,68 (t) 2 H,
2,88 (t) 2 H,
3,32 - 3,63 (m) 4 H,
3,84 (s) 2 H,
5,46 (breit) 4 H,
6,95 (s) 1 H,
7,68 (s) 1 H,
7,71 (s) 1 H ppm.

N¹-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethyl]-N²-[2-[[5-methylthio-1H-imidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]guanidin-trihydrochlorid



1,82 g (5.0 mmol) N¹-Cyano-N²-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-N³-[2-[[5-methylthio-1H-imidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]guanidin werden in 20 ml 4 N Salzsäure 14 h gekocht. Nach Eindampfen wird der Rückstand in 12 ml Methanol gelöst, mit 4 ml 5,5 N Natriummethylat-Lösung versetzt und 10 Min. gerührt. Nach Absaugen des Niederschlags wird das Filtrat mit 3,6 g (15 mmol) Pikrinsäure in 50 ml Methanol versetzt und kurz aufgeköcht. Nach mehrmaligem Abdekantieren von harzigen Beimengungen kristallisieren 1,07 g Tripikrat der Titelverbindung, die in 6 ml 2 N Salzsäure aufgenommen werden. Nach Extraktion der Pikrinsäure mit 6 x 10 ml Toluol wird die wäßrige Phase filtriert und einrotiert. Man erhält 0,44 g (20 %) des Trihydrochlorids der Titelverbindung in Form eines farblosen, hygroskopischen Feststoffs.

C₁₃H₂₄Cl₃N₇S₂ (448,9)

R_f (Base, Alox, EtoAc/MeOH 1/1): 0,26

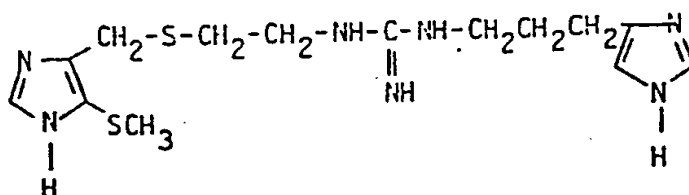
¹H-NMR-Daten:

(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

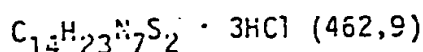
δ = 2,47 (s) 3 H,
2,61 - 3,22 (m) 4 H,
3,37 - 3,78 (m) 4 H,
3,99 (s) 2 H,
4,9 (breit) 8 H,
7,50 (s) 1 H,
8,89 (s) 1 H,
8,99 (s) 1 H, ppm.

Beispiel 22

N¹-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[[5-methylthio-1H-imidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]guanidin



1,02 g (5 mmol) 2-[(5-Methylthioimidazol-4-yl)methylthio]ethylamin, dargestellt aus dem Dihydrochlorid mit Natriummethylat in Ethanol, werden in 20 ml Acetonitril gelöst, mit 1,59 g (5 mmol) N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat versetzt und 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0,63 g (5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin wird 60 Min. unter Rückfluß erhitzt und anschließend das Benzoylguanidin durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gipshaltig; Fließmittel: Chloroform/methanol. Ammoniak, 94 + 6) isoliert. Das eingedampfte Eluat wird in 45 ml 20-prozent. Salzsäure 7 h unter Rückfluß erhitzt und analog Beispiel 4 aufgearbeitet. Der nach dem Eindampfen der wäßrigen Lösung erhaltene Rückstand kristallisiert beim Rühren mit Isopropanol/Aceton. Man erhält 0,25 g (11 %) des Trihydrochlorids als hygroskopischen Feststoff.



MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 354 ($[M+H]^+$, 9), 127 (16), 109 (8), 79 (100).

¹H-NMR-Daten: δ = 1,87 (m) 2 H,
 2,48 (s) 3 H,
 2,6 - 2,9 (m) 4 H,
 3,22 (m) 2 H,
 3,48 (m) 2 H,
 3,93 (s) 2 H,
 7,50 (m) 1 H,
 9,07 (d) 1 H,
 9,20 (s) 1 H, ppm.

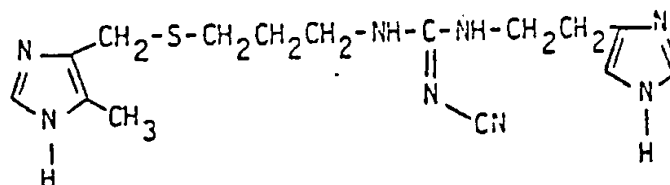
(d₆- DMSO, TMS als interner Standard)

Beispiel 23

N-[2-(Imidazol-4-yl)ethyl]-N'-[3-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufe

N-Cyano-N'-[2-(imidazol-4-yl)ethyl]-N''-[3-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]propyl]guanidin



Aus 1,74 g (5 mmol) 3-[(5-Methylimidazol-4-yl)methylthio]propylaminodihydrobromid wird in Ethanol mit 10 mmol Natriumethylat die Base freigesetzt, auf das halbe Volumen eingeeengt und Natriumbromid abgetrennt. Zum Filtrat werden 1,18 g (5 mmol) N-Cyano-diphenylimidocarbonat gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zum i. Vak. eingedampften Reaktionsansatz werden 0,72 g (6,5 mmol) Histamin-Base in 30 ml abs. Pyridin gegeben, 1,5 h unter Rückfluß gekocht und i. Vak. eingedampft. Isolierung durch Säulenchromatographie (Neutrales Aluminiumoxid, Elutionsmittel: Methanol/Chloroform 4:96). Das i. Vak. eingedampfte Eluat erstarrt als trockener Schaum, der durch Rühren mit Ether 0,8 g (46 %) N-Cyano-N'-[2-(imidazol-4-yl)-ethyl]-N''-[3-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]propyl]guanidin vom Schmp. 135 - 137 ° C ergibt.

$C_{15}H_{22}N_8S$ (346,5)

Ber.: C 52,00 H 6,40 N 32,34

Gef.: C 52,47 H 6,64 N 31,85

IR (KBr): 2180 cm^{-1} (C≡N)

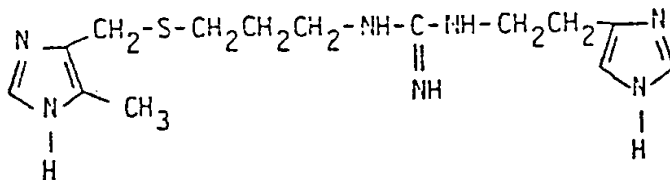
$^1\text{H-NMR}$ -Daten:

(d_6 -DMSO, H-D-Austausch

mit D_2O , TMS als interner
Standard)

δ = 1,70 (m) 2 H,
2,14 (s) 3 H,
2,24 (t) 2 H,
2,73 (t) 2 H,
3,18 (t) 2 H,
3,36 (t) 2 H,
3,64 (s) 2 H,
6,89 (s) 1 H,
7,48 (s) 1 H,
7,62 (s) 1 H, ppm.

N-[2-(Imidazol-4-yl)ethyl]-N'-[3-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]propyl]guanidin



0,7 g (2,02 mmol) N-Cyano-N'-[2-(imidazol-4-yl)ethyl]-N''-[3-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]propyl]guanidin werden in 30 ml 18-proz. Salzsäure 6 h unter Rückfluß erhitzt und zur Trockne eingedampft, wobei 0,98 g (100 %) eines trüben Öls aus Ammoniumchlorid und N-[2-(Imidazol-4-yl)ethyl]-N'-[3-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]propyl]guanidin-trihydrochlorid zurückbleiben.

$C_{14}H_{23}N_7S \cdot 3 HCl \cdot NH_4Cl$ (484,3)

Die Base wird in das Tripikrat vom Schmp. 171 - 174 ° C (Zers.) übergeführt.

$C_{14}H_{23}N_7S \cdot 3C_6H_3N_3O_7$ (1008,8) Ber.: C 38,10 H 3,20 N 22,22
Gef.: C 37,95 H 3,28 N 22,30

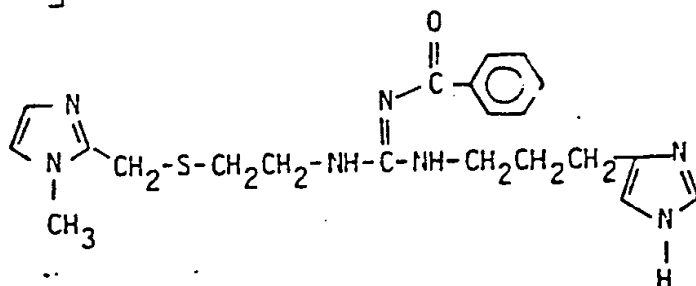
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, -
H-D-Austausch mit CF_3COOD ,
TMS als interner Standard)

δ = 1,78 (m) 2 H,
2,30 (s) 3 H,
2,52 (t) 2 H,
2,95 (t) 2 H,
3,24 (t) 2 H,
3,51 (t) 2 H,
3,86 (s) 2 H,
7,50 (s) 1 H,
8,72 (s) 6 H,
8,96 (s) 1 H,
9,05 (s) 1 H, ppm.

Beispiel 24

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(1-methylimidazol-2-yl)-methylthio]ethyl]guanidin



Aus 1,67 g (5 mmol) 2-[(1-Methylimidazol-2-yl)methylthio]ethylamin-dihydrobromid wird mit Natriummethylat in Ethanol die Base freigesetzt. Die filtrierte Lösung wird i. Vak. eingedampft, in 20 ml tert. Butanol aufgenommen und nach Zusatz von 1,59 g (5 mmol) N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat 20 Min. bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 0,63 g 3-(Imidazol-4-yl)propylamin, gelöst in 10 ml tert. Butanol, wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, der Reaktionsansatz i. Vak. eingedampft und durch präparative Schichtchromatographie (vgl. Beispiel 2) isoliert (Fließmittel: Ethylacetat/methanol Ammoniak, 80 : 20). Nach dem Eindampfen des Eluats kristallisiert der ölige Rückstand beim Rühren mit Ethylacetat durch. Nach Umkristallisation aus Acetonitril werden 1,1 g (52 %) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(1-methylimidazol-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin vom Schmp. 151 - 152 ° C erhalten.

C₂₁H₂₇N₇OS (425,6)

Ber.: C 59,27 H 6,40 N 23,04

Gef.: C 59,18 H 6,46 N 23,12

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 425 (M⁺, 2), 109 (55), 105 (100), 95 (87), 77 (63).

IR (KBr): 1600 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR-Daten:

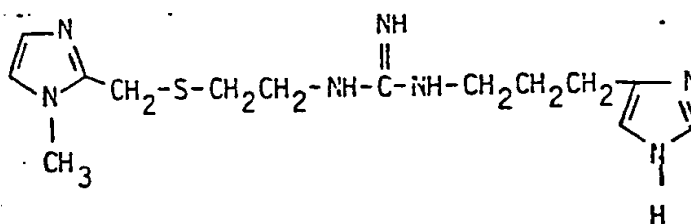
(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,85 (m) 2 H,
2,3 - 3,8 (m) 8 H,
3,60 (s) 3 H,
3,87 (s) 2 H,
6,75 (m) 2 H,
7,03 (d) 1 H.

7,35 (m) 3 H,
7,52 (s) 1 H,
8,03 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 25

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(1-methylimidazol-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin



0,6 g (1,41 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(1-methylimidazol-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin (Beispiel 24), werden in 45 ml 20-proz. Salzsäure 3 h unter Rückfluß erhitzt und analog Beispiel 4 aufgearbeitet. Ausbeute 0,4 g (66 %) trockener Schaum.

$C_{14}H_{23}N_7S \cdot 3.HCl$ (430,8)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 321 (M^+ , 1), 194 (34), 151 (22), 109 (60), 95 (100).

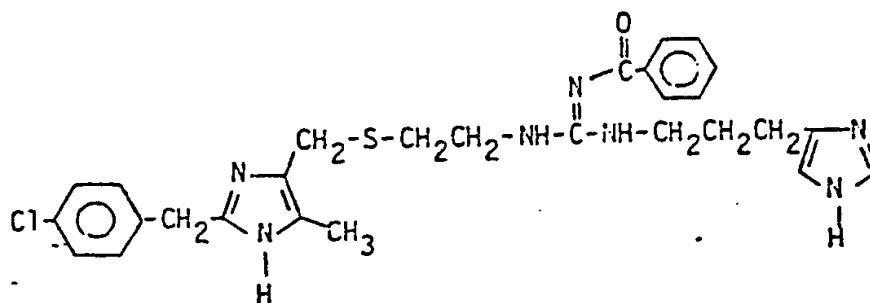
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als interner Standard)

δ = 1,85 (m) 2 H,
2,72 (m) 4 H,
2,95 - 3,65 (m) 4 H,
3,85 (s) 3 H,
4,33 (s) 2 H,
7,43 (m) 1 H,
7,58 (d) 1 H,
7,68 (d) 1 H,
7,7 2 H, austauschbar mit D_2O
7,95 (t) 1 H, austauschbar mit D_2O
8,17 (t) 1 H, austauschbar mit D_2O
9,02 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 26

N-Benzoyl-N'-[2-[2-(4-chlorbenzyl)-5-methylimidazol-4-yl]-methylthio]
ethyl-N''-[3-(imidazol-4-yl)-propyl]guanidin



0,74 g (2,5 mmol) 2-[2-(4-Chlorbenzyl)-5-methylimidazol-4-yl]-methylthio]ethylamin, dargestellt aus dem Dihydrobromid mit Natriummethylat, und 0,79 g (2,5 mmol) N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat werden 20 Min. bei Raumtemperatur in 20 ml tert. Butanol gerührt. Nach Zusatz von 0,63 g 3-(Imidazol-4-yl)propylamin, gelöst in 10 ml tert. Butanol, wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und das Reaktionsprodukt durch präparative Schichtchromatographie isoliert (Fließmittel: Ethylacetat/ methanol. Ammoniak, 90.: 10).

Beim Rühren des eingedampften Eluats mit Wasser werden 0,15 g (11 %) eines Feststoffs erhalten, der ab 90 ° C sintert.

$C_{28}H_{32}ClN_7OS$ (550,1)

Ber.: C 61,13 H 5,36 N 17,82

Gef.: C 61,12 H 6,02 N 17,57

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 219 (2), 109 (2), 105 (16), 95 (5), 77 (10), 43 (100).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,83 (m) 2 H,

2,05 (s) 3 H,

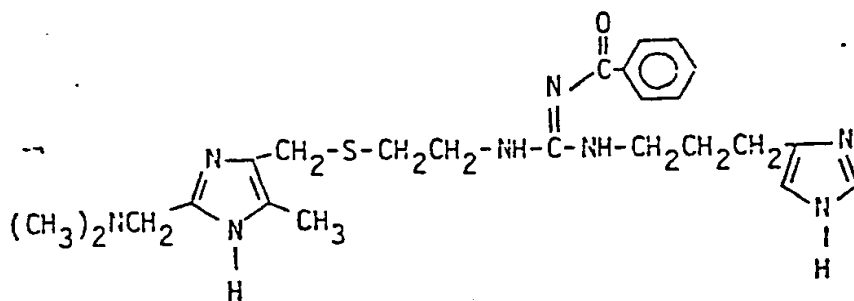
2,3 - 2,7 (m) 4 H,

3,0 - 3,8 (m) 4 H,

3,60 (s) 2 H,
 3,80 (s) 2 H,
 6,72 (m) 1 H,
 6,9 - 7,6 (m) 8 H,
 8,00 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 27

N-Benzoyl-N'-[2-[(2-dimethylaminomethyl-5-methylimidazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Aus 1,14 g (5 mmol) 2-[[[2-Dimethylaminomethyl -5-methylimidazol-4-yl)-methylthio]]-ethylamin und äquimolaren Mengen N-Benzoyl-diphenylimido-carbonat und 3-(Imidazol-4-yl)propylamin in Acetonitril.

Die Isolierung erfolgt durch präparative Schichtchromatographie (Fließmittel: Ethylacetat/methanol. Ammoniak, 85:15). Nach dem Eindampfen des Eluats erhält man ein farbloses Öl, das sich beim Rühren mit 10 ml Wasser und einigen Tropfen Ethanol verfestigt. Nach dem Trocknen i. Vak. über Calciumchlorid verbleiben 0,25 g (10 %) des Dihydrates, das bei 51 - 52 ° C sintert.

$C_{24}H_{34}N_8O_5 \cdot 2H_2O$ (518,7)

Ber.: C 55,58 H 7,38 N 21,60

Gef.: C 55,35 H 7,43 N 21,49

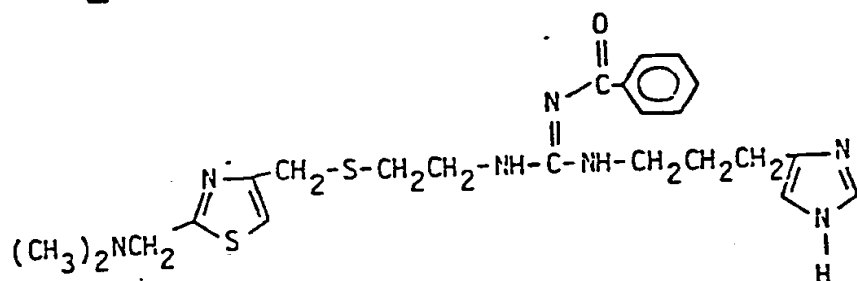
MS: m/z (rel. Int. [%]) = 153 (69), 109 (32), 103 (97), 105 (24), 43 (100).

¹H-NMR-Daten:(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,87 (m) 2 H,
 2,06 (s) 3 H,
 2,13 (s) 6 H,
 2,35 - 2,85 (m) 4 H,
 3,28 (s) 2 H,
 3,63 (s) 2 H,
 3,05 - 3,7 (m) 4 H,
 6,73 (s) 1 H,
 7,2 - 7,6 (m) 4 H,
 8,03 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 28

N-Benzoyl-N'-[2-[(2-dimethylaminomethylthiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-
 N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Aus 1,7 g (5 mmol) 2-[(2-Dimethylaminomethylthiazol-4-yl)thiomethyl]-
 ethylamin-trihydrobromid wird mit 15 mmol Natriumethylat in 100 ml
 Ethanol die Base freigesetzt, ausgefallenes Natriumchlorid abfiltriert
 und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird in 20 ml
 Acetonitril aufgenommen und nach Zugabe von 1,59 g (5 mmol) N-Benzoyl-
 diphenylimidocarbonat 35 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz
 von 0,69 g (5,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin wird 40 Min. unter
 Rückfluß erhitzt. Die Isolierung des Reaktionsproduktes erfolgt durch
 präparative Schichtchromatographie (Fließmittel: Ethylacetat/methanol.
 Ammoniak, 97 : 3). Das Eluat wird i. Vak. eingedampft, in wenig Aceto-

nitril aufgenommen, mit Ether versetzt und zur Kristallisation im KÜhlschrank aufbewahrt. Ausbeute 0,37 g (15 %). Schmp. 99 - 101 ° C.

$C_{23}H_{31}N_7OS_2$ (485,7)

Ber.: C 56,88 H 6,43 N 20,19

Gef.: C 56,84 H 6,51 N 20,24

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 485 (M^+ , 10), 105 (100), 77 (83).

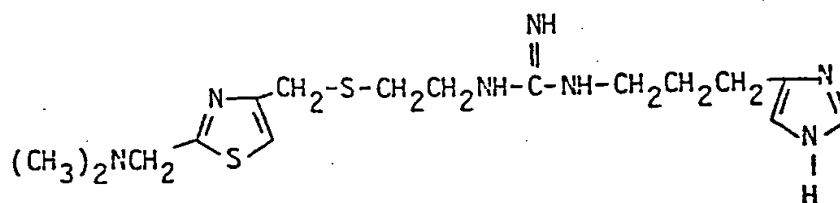
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,85 (m) 2 H,
2,23 (s) 6 H,
2,35 - 2,95 (m) 4 H,
2,95 - 3,75 (m) 4 H,
3,67 (s) 2 H,
3,83 (s) 2 H,
6,76 (s) 1 H,
7,15 - 7,65 (m) 5 H,
8,06 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 29

N-[2-[(2-Dimethylaminomethylthiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



0,32 g (0,66 mmol) N-Benzoyl-N'-[2-[(2-dimethylaminomethylthiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin (Beispiel 28) werden in 45 ml 20-proz. Salzsäure 7 h unter Rückfluß erhitzt und analog Beispiel 4 aufgearbeitet. Der zunächst erhaltene Schaum wird zerstoßen, mit wasserfreiem Aceton gerührt, abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Man erhält 0,21 g (60 %) hygroskopischen Feststoff.

-56-

1107.11.95
0199845

$C_{16}H_{27}N_7S_2 \cdot 4HCl$ (527,4)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 381 (M^+ , 7), 154 (21), 109 (100), 95 (47), 81 (55), 59 (41).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

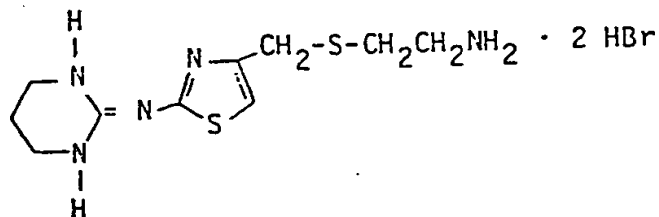
= 1,87 (m) 2 H,
2,4 - 2,9 (m) 4 H,
2,82 (s) 6 H,
2,95 - 3,75 (m) 4 H,
3,97 (s) 2 H,
4,70 (s) 2 H,
7,50 (m) 1 H,
7,72 (s, breit) 2 H, austauschbar mit D_2O
7,82 (s) 1 H,
8,05 (m) 1 H, austauschbar mit D_2O
8,22 (m) 1 H, austauschbar mit D_2O
9,03 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 30

N-Benzoyl-N'-[2-[(2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufen

a) 2-[[2-(3,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]
methylthio]ethylamin



5,34 g (20 mmol) 4-Chlormethyl-2-(hexahydropyrimidin-2-yliden)aminothiazolhydrochlorid und 2,27 g (20 mmol) Cysteaminhydrochlorid werden in 50 ml 48-proz. wäßriger Bromwasserstoffsäure 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand mit Ethanol aufgeköcht. Dabei kristallisieren 6,57 g (76 %) 2-[2-(3,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]methylthioethylamin als Dihydrobromid in chromatographisch reiner Form aus. Nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 243 ° C.

$C_{10}H_{17}N_5S_2 \cdot 2 HBr$ (433,2)

Ber.: C 27,72 H 4,42 N 16,17

Gef.: C 27,53 H 4,46 N 16,07

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 271 (M^+ , 5), 227 ($[M-C_2H_6N]^+$, 100), 195 ($[M-C_2H_6NS]^+$, 88).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

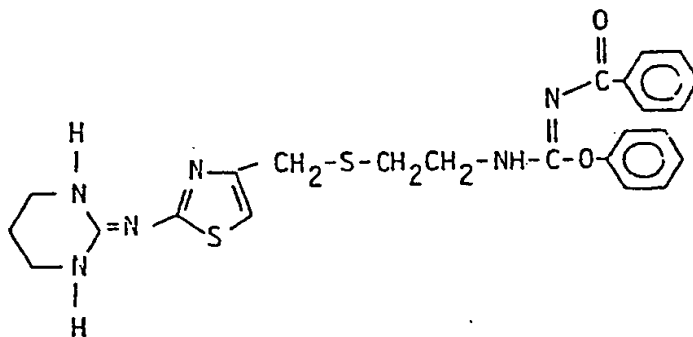
δ = 1,92 (m) 2 H,

2,5 - 3,75 (m) 8 H,

3,80 (s) 2 H,

7,15 (s) 1 H, ppm.

b) N-Benzoyl-N'-[2-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-O-phenyl-isoharnstoff



Aus 2,17 g (5 mmol) 2-[2-(3,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]methylthio]ethylamin-dihydrobromid wird mit 10 mmol Natriumethylat in 100 ml Ethanol die Base freigesetzt. Nach dem Abdampfen des Ethanols i. Vak. wird der Rückstand in Acetonitril aufgenommen, ausgefallenes Natriumbromid abfiltriert und das Filtrat nach Zugabe von 1,59 g (5 mmol) N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene chromatographisch reine Feststoff wird abgesaugt und mit Acetonitril gewaschen. Man erhält 1,5 g (61 %) N-Benzoyl-N'-[2-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]methylthio]ethyl]-O-phenyl-isoharnstoff, der nach Umkristallisation aus heißem Acetonitril bei 138 - 139 ° C schmilzt.

$C_{24}H_{26}N_6O_2S_2$ (494,6)

Ber.: C 58,28 H 5,30 N 16,99

Gef.: C 58,24 H 5,28 N 17,01

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 494 (M^+ , 1), 105 (32), 94 (57), 77 (10), 66 (100).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,73 (m) 2 H,

2,83 (t) 2 H,

3,05 - 3,45 (m) 4 H,

3,65 (s) 2 H,

3,70 (dt), 2 H,

6,40 (s) 1 H,

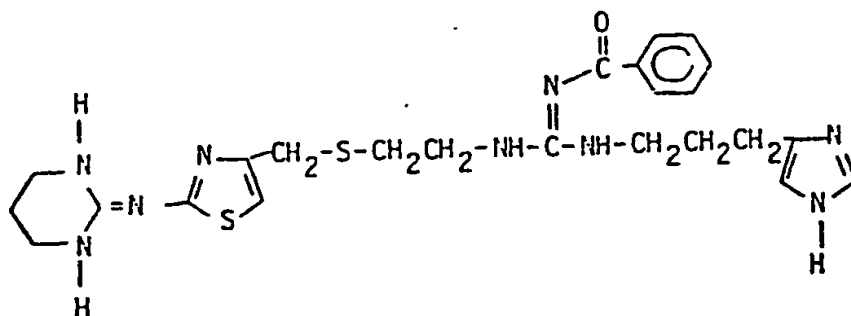
7,0 - 7,6 (m) 8 H,

7,80 (m) 2 H,

8,18 (breit) 2 H, austauschbar mit D_2O ,

10,06 (t) 1 H, austauschbar mit D_2O , ppm.

N-Benzoyl-N'-[2-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]methylthio]ethyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



1,3 g (2,63 mmol) N-Benzoyl-N'-[2-[2-(2-(tetrahydropyrimidin-2-yliden)aminothiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-O-Phenyl-isoharnstoff und 0,38 g (3 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin werden in 20 ml Acetonitril 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten der Lösung und Zugabe von 20 ml Ether verfestigt sich das zunächst ausgeschiedene Öl beim Rühren. Man erhält 1,1 g (80 %) Feststoff, der nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser bei 175 - 176 ° C schmilzt.

C₂₄H₃₁N₉OS₂ (525,7)

Ber.: C 54,83 H 5,94 N 23,98

Gef.: C 54,96 H 6,09 N 24,00

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 525 (M⁺, 1), 227 (23), 195 (21), 108 (10), 105 (100), 95 (35), 77 (61).

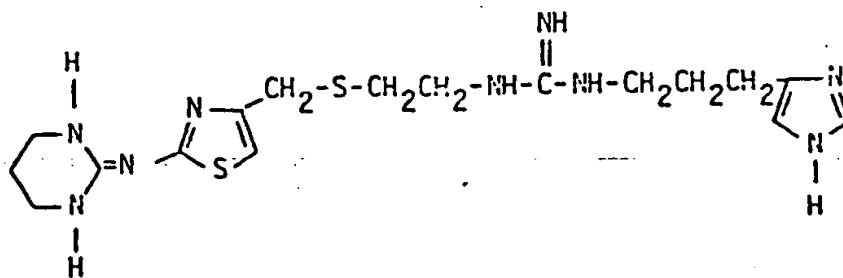
¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

σ = 1,5 - 2,2 (m) 4 H,
2,35 - 2,93 (m) 4 H,
3,63 (s) 2 H,
2,95 - 3,85 (m) 8 H,
6,35 (s) 1 H,
6,77 (s) 1 H,
7,15 - 7,65 (m) 4 H,
8,07 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 31

N-[2-[2-(3,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



0,6 g (1,1 mmol) N-Benzoyl-N'-[2-[(2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin werden in 45 ml 20proz. Salzsäure 7 h unter Rückfluß erhitzt und analog Beispiel 4 aufgearbeitet. Der nach dem Eindampfen der wäßrigen Lösung erhaltene Rückstand wird mit wasserfreiem Aceton gerührt, abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Man erhält 0,59 g (97 %) hygroskopischen Feststoff.

$C_{17}H_{27}N_9S_2 \cdot 3HCl$ (531,0)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 421 (M^+ , 3), 195 (100), 109 (35), 95 (17), 81 (52), 59 (28).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, H-D-Austausch
mit CF_3COOD ;
TMS als interner
Standard)

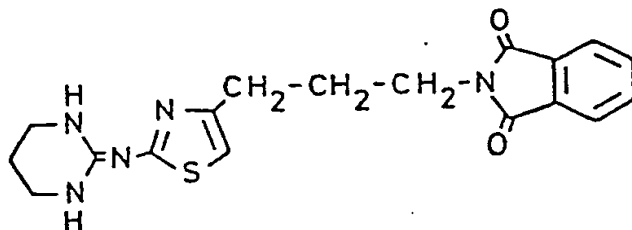
δ = 1,6 - 2,25 (m) 4 H,
2,4 - 3,0 (m) 4 H,
3,05 - 3,8 (m) 8 H,
3,87 (s) 2 H,
7,17 (s) 1 H,
7,48 (m) 1 H,
9,07 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 32

N-Benzoyl-N'-[3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufen

a) N-[3-[2-(3,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl]phthalimid



4,75 g (30 mmol) (3,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)thioharnstoff und 9,3 g (30 mmol) N-(5-Brom-4-oxopentyl)phthalimid werden in 150 ml Aceton 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält 12,3 g (91 %) farblose Nadeln vom Schmp. 244 °C.

$C_{18}H_{19}N_5O_2S \cdot HBr$ (450,4)

Ber.: C 48,00 H 4,48 N 15,55

Gef.: C 47,73 H 4,44 N 15,73

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 369 (M^+ , 36), 209(30), 196(100), 160(7), 125(13).

1H -NMR-Daten

(d_6 -DMSO, TMS als

interner Standard)

δ = 1,65 - 2,25 (m) 4H,

2,65 (t) 2H,

3,43 (m) 4H,

3,63 (t) 2H,

6,83 (s) 1H,

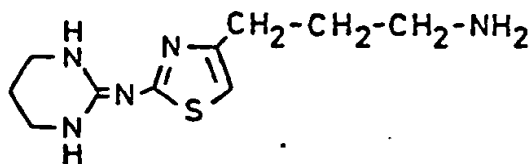
7,83 (m) 4H,

8,85 (breit) 2H, austauschbar mit D_2O ,

11,5 (breit) 1H, austauschbar mit D_2O ,

ppm.

b) 3-[2-(3,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propylamin



9,0 g (20 mmol N-[3-[2-(3,4,5,6-Tetrahydro-2(1H)-yliden)amino]thiazol-4-yl]propylphthalimid werden mit 2 ml Hydrazinhydrat 4 h in 150 ml Ethanol unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Reaktionsansatz i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 150 ml 20proz. Salzsäure weitere 2 h unter Rückfluß erhitzt und nach Aufbewahrung im Kühlschrank das ausgefallene Phthalsäurehydrazid abfiltriert. Das Filtrat wird i. Vak. eingeeengt, mit Natronlauge alkalisiert und 3mal mit Methylenchlorid extrahiert.

Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Aceton kristallisiert. Man erhält 4,2 g (88 %) 3-[2-(3,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propylamin vom Schmp. 116 °C.

$C_{10}H_{17}N_5S$ (239,3)

Ber.: C 50,18 H 7,16 N 29,26

Gef.: C 49,73 H 7,22 N 29,06

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 239(M^+ , 24), 209(66), 196(100), 125(26).

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als

interner Standard)

δ = 1,23 (breit) 2H, austauschbar mit D_2O

1,5 - 2,15 (m) 4H,

2,35 - 2,92 (m) 4H,

3,43 (t) 4H,
6,03 (s) 1H,
8,45 (breit) 2H, austauschbar mit D₂O,
ppm.

Das Dihydrochlorid schmilzt nach Kristallisation aus Ethanol bei 259-260 °C.

C₁₀H₁₇N₅S · 2HCl (312,3)

Ber.: C 38,46 H 6,13 N 22,43

Gef.: C 38,75 H 6,38 N 22,04

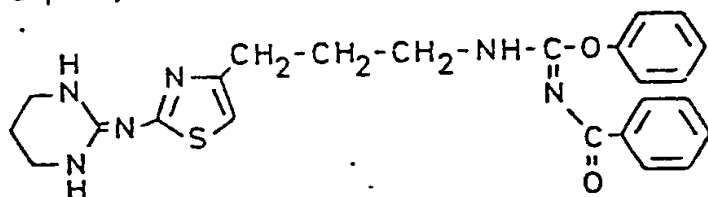
¹H-NMR-Daten

(d₆-DMSO, H-D-Austausch mit CF₃COOD,

TMS als interner Standard)

δ = 1,93 (m) 4H,
2,45 - 3,05 (m) 4H,
3,47 (t) 4H,
6,88 (s) 1H, ppm.

c) N-Benzoyl-N'-{3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl}-O-phenyl-isoharnstoff



1,2 g (5 mmol) 3-[2-(3,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propylamin werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und zu einer Lösung von 1,59 g (5 mmol) N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat in 20 ml Methylenchlorid gegeben. Der Reaktionsansatz wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend i. Vak. eingedampft und zur Kristallisation mit Acetonitril gerührt. Man erhält 2,2 g (95 %) farblosen Feststoff, der nach Umkristallisation aus Acetonitril bei 165-167 °C schmilzt.

C₂₄H₂₆N₆O₂S (462,6)

Ber.: C 62,32 H 5,67 N 18,17

Gef.: C 62,30 H 5,65 N 18,24

¹H-NMR-Daten

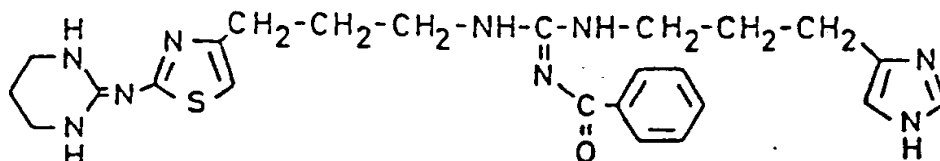
(CDCl₃, TMS als

interner Standard)

δ = 1,65 - 2,35 (m) 4H,
2,70 (t) 2H,
3,15 - 3,75 (m) 6H,
6,13 (s) 1H,
6,95 - 7,55 (m) 8H,

7,90 (m) 4H, 2H austauschbar mit D₂O,
10,3 (t) 1H, austauschbar mit D₂O, ppm.

N-Benzoyl-N'-{3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



2,1 g (4,5 mmol) N-Benzoyl-N'-{3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl}-O-phenyl-isoharnstoff und 0,6 g (4,8 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin werden in 30 ml Acetonitril 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird das Reaktionsprodukt durch präparative Schichtchromatographie isoliert (Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig; Fließmittel: Ethylacetat/methanol. Ammoniak, 94 : 6). Das Eluat wird i. Vak. eingedampft, der ölige Rückstand in Ethanol aufgenommen und durch Zugabe von Wasser zur Kristallisation gebracht. Man erhält 1,3 g (59 %) farblosen Feststoff vom Schmp. 158-159 °C.

C₂₄H₃₁N₉OS (493,6)

Ber.: C 58,40 H 6,33 N 25,54

Gef.: C 58,23 H 6,34 N 25,47

¹H-NMR-Daten

(CDCl₃, IMS als

interner Standard)

δ = 1,5 - 2,35 (m) 6H,

2,68 (m) 4H,

3,05 - 3,65 (m) 8H,

6,13 (s) 1H,

6,74 (s) 1H,

7,05 - 7,55 (m) 4H,

7,75 (breit) 2H, austauschbar mit D₂O,

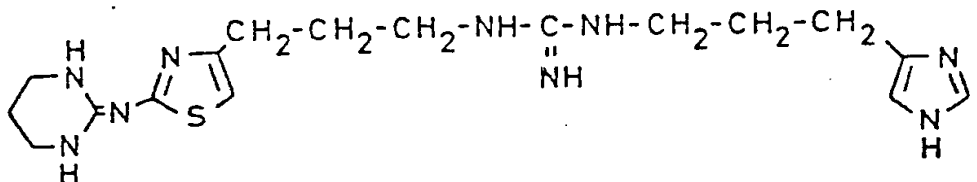
8,18 (m) 2H,

9,0 (breit) 1H, austauschbar mit D₂O,

ppm.

Beispiel 33

N-{3-[2-(3,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl}-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



0,9 g (1,8 mmol) N-Benzoyl-N'-{3-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-yliden)aminothiazol-4-yl]propyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin werden in 30 ml 20pr z. Salzsäure 5 h unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsansatz wird analog Beispiel 4. aufgearbeitet. Man erhält 0,65 g (93 %) des Trihydrochlorids in Form eines hygroskopischen amorphen Feststoffes.

$C_{17}H_{27}N_9S \cdot 3HCl$ (498,9) Molmasse 389 (FAB-MS).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, H-D-Austausch mit CF_3COOD ,

TMS als interner Standard)

$\delta = 1,55 - 2,3$ (m) 6H,

2,5 - 3,0 (m) 4H,

3,0 - 3,7 (m) 8H,

6,87 (s) 1H,

7,43 (m) 1H,

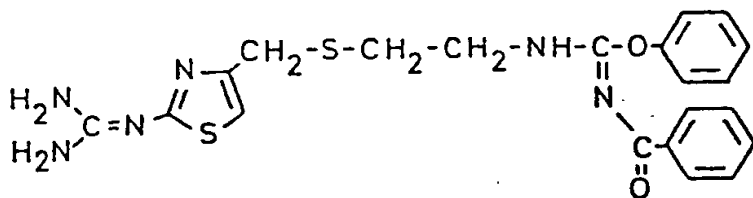
9,03 (d) 1H, ppm.

Beispiel 34

N-Benzoyl-N'-{2-[(2-(diaminomethylenamino)thiazol-4-yl)methylthio]ethyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufe

N-Benzoyl-N'-{2-[(2-(diaminomethylenamino)thiazol-4-yl)methylthio]ethyl}-O-phenylisoharnstoff



1,15 g (5 mmol) 2-[(2-(Diaminomethylenamino)thiazol-4-yl)methylthio]ethylamin und 1,59 g (5 mmol) N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat werden 3 h bei Raumtemperatur in 40 ml Acetonitril gerührt. Der ausgefallene farblose Feststoff ist dc rein und kann direkt weiter verwendet werden. Ausbeute 1,9 g (84 %). Die Substanz kristallisiert aus Ethanol/Wasser in farblosen Nadeln vom Schmp. 135 °C.

$C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$ (454,6)

Ber.: C 55,49 H 4,88 N 18,49

Gef.: C 55,24 H 4,97 N 18,47

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als

interner Standard)

δ = 2,80 (t) 2H,

3,65 (s) 2H,

3,67 (m) 2H,

6,47 (s) 1H,

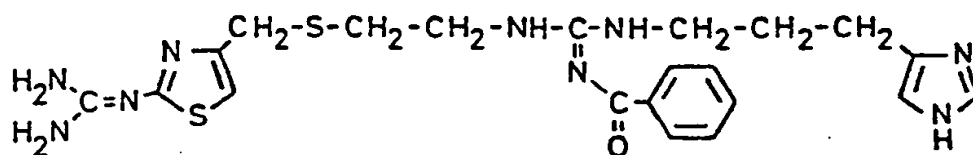
6,77 (s, breit) 4H, austauschbar mit D_2O ,

7,0 - 7,6 (m) 8H,

7,75 (m) 2H,

10,0 (t) 1H, austauschbar mit D_2O , ppm.

N-Benzoyl-N'-[2-[(2-(diaminomethylenamino)thiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



1,0 g (2,2 mmol) N-Benzoyl-N'-[2-[(2-diaminomethylenamino)thiazol-4-yl)methylthio]ethyl]-O-phenyl-isoharnstoff werden mit 0,35 g (2,8 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin in 30 ml Acetonitril 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie isoliert (Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig; Fließmittel: Ethylacetat/methanol. Ammoniak 95 : 5). Aus Ethanol/Wasser kristallisieren 0,28 g (26 %) farblose Nadeln vom Schmp. 133-134 °C.

$C_{21}H_{27}N_9S_2O$ (485,6)

Molmasse 485 (FAB-MS).

1H -NMR-Daten

(d_6 -DMSO, H-D-Austausch mit D_2O ,

TMS als interner Standard)

δ = 1,87 (m) 2H,

2,3 - 2,95 (m) 4H,

3,0 - 3,95 (m) 4H,

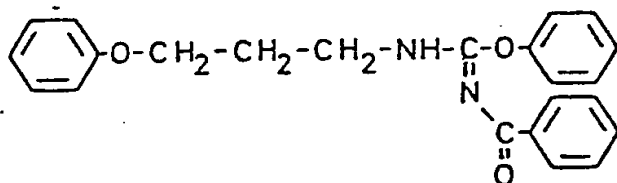
3,65 (s) 2H,
 6,43 (s), 1H,
 6,77 (s) 1H,
 7,1 - 7,7 (m) 4H,
 8,05 (m) 2H, ppm.

Beispiel 35

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3-phenoxypropyl)guanidin

Herstellung der Vorstufe

N-Benzoyl-N'-(3-phenoxypropyl)-O-phenyl-isoharnstoff



1,0 g (6,6 mmol) 3-Phenoxypropylamin und 2,09 g (6,6 mmol) N-Benzoyl-diphenylimido=carbonat werden 15 min bei Raumtemperatur in 30 ml Ether gerührt. Beim Einengen i. Vak. fällt das Reaktionsprodukt teilweise aus. Davon werden 0,2 g für analytische Zwecke entnommen, der gesamte restliche Reaktionsansatz wird wie unten beschrieben weiter umgesetzt. N-Benzoyl-N'-(3-phenoxypropyl)-O-phenyl-isoharnstoff kristallisiert aus Ether in farblosen Nadeln vom Schmp. 75 °C.

$C_{23}H_{22}N_2O_3$ (374,4)

Ber.: C 73,78 H 5,92 N 7,48

Gef.: C 73,63 H 5,85 N 7,44

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als

interner Standard)

δ = 2,13 (m) 2H,

3,70 (dt) 2H,

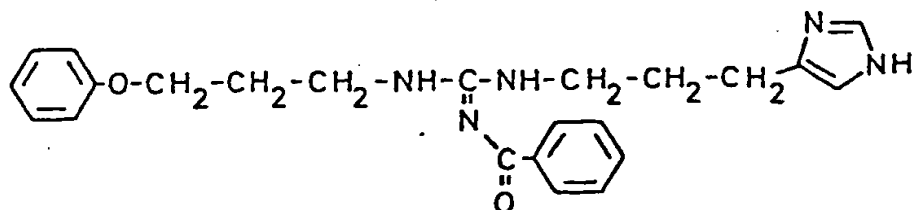
4,10 (t) 2H,

6,7 - 7,65 (m) 13H,

7,78 (m) 2H,

10,07 (t) 1H, austauschbar mit D_2O , ppm.

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3-phenoxypropyl)guanidin



Die zuvor erhaltene Lösung von 6,1 mmol N-Benzoyl-N'-(3-phenoxypropyl)-O-phenylisoharnstoff wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 0,8 g (6,4 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin 3 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in verdünnter Salzsäure aufgenommen und die wäßrige Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Nach dem Alkalisieren mit Natronlauge wird das Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid aus der wäßrigen Phase extrahiert und aus dem eingedampften Extrakt mit Ethylacetat zur Kristallisation gebracht. Man erhält 0,95 g (38 %) farblosen Feststoff, der nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser bei 149 °C schmilzt.

$C_{23}H_{27}N_5O_2$ (405,5)

Ber.: C 68,13 H 6,71 N 17,27

Gef.: C 68,17 H 6,83 N 17,11

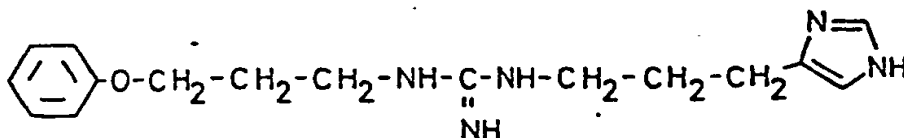
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,75 - 2,30 (m) 4H,
2,35 - 2,8 (m) 2H,
3,0 - 3,75 (m) 4H,
4,07 (t) 2H,
6,7 - 7,6 (m) 10H,
8,08 (m) 2H, ppm.

Beispiel 36

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-(3-phenoxypropyl)guanidin



0,42 g (1 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3-phenoxypropyl)guanidin werden in 30 ml 20proz. Salzsäure 5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes erfolgt analog Beispiel 4. Man erhält 0,35 g (94 %) des Dihydrochlorids als hygroskopischen amorphen Feststoff.

$C_{16}H_{23}N_5O \cdot 2HCl$ (374,3)

Molmasse 301 (FAB-MS).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,95 (m) 4H,
2,75 (t) 2H,
2,95 - 3,6 (m) 4H,

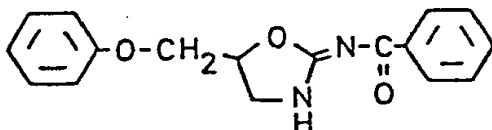
4,05 (t) 2H,
6,7 - 7,5 (m) 6H,
7,5 - 8,2 (m) 4H, austauschbar mit D₂O,
9,00 (d) 1H, ppm.

Beispiel 37

N-Benzoyl-N'-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)-N"-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufe

2-Benzoylimino-5-phenoxymethyloxazolidin



Methode A

1,67 g (10 mmol) 2-Hydroxy-3-phenoxypropylamin und 3,17 g (10 mmol) N-Benzoyl-di-phenylimidocarbonat werden 5 h bei Raumtemperatur in 20 ml Methylenchlorid gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Acetonitril zur Kristallisation gebracht.

Ausb.: 1,8 g (61 %) farblose Kristalle vom Schmp. 142 °C.

Methode B

1,67 g (10 mmol) 2-Hydroxy-3-phenoxypropylamin in 10 ml Methylenchlorid werden bei 0 bis -10 °C in eine Lösung von 2,02 g (10 mmol) Benzoylisocyaniddichlorid in 20 ml Methylenchlorid getropft. Nach tropfenweiser Zugabe einer Mischung von 1,5 ml Triethylamin und 10 ml Methylenchlorid wird 30 min gerührt, anschließend das entstandene Triethylammoniumchlorid durch Waschen mit Wasser entfernt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausb.: 2,5 g (84 %) farblose Kristalle vom Schmp. 144 °C.

C₁₇H₁₆N₂O₃ (296,3)

Ber.: C 68,91 H 5,44 N 9,45

Gef.: C 68,62 H 5,40 N 9,59

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 296 (M⁺, 17), 105 (23), 85 (93), 83 (100), 58 (75).

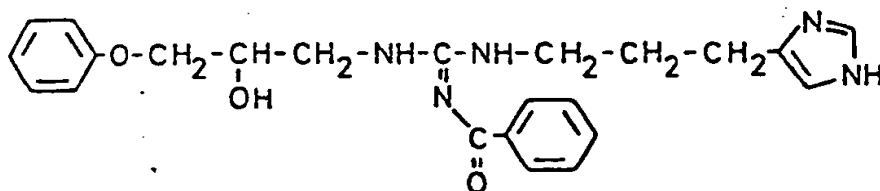
¹H-NMR-Daten:

δ = 3,95 (dd) 1H,

(CDCl₃, TMS als
interner Standard)

4,07 (dd) 1H,
4,25 (d) 2H,
5,11 (m) 1H,
6,91 (m) 2H,
7,03 (m) 1H,
7,2 - 7,6 (m) 5H,
8,24 (m) 2H,
9,55 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O,
ppm.

N-Benzoyl-N'-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



1,48 g (5 mmol) 2-Benzoylimino-5-phenoxyethyloxazolidin werden mit 0,69 g (5,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl) propylamin in einer Mischung aus 40 ml Acetonitril und 10 ml Ethanol 8 h unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsansatz wird i. Vak. eingedampft und das Produkt durch präparative Schichtchromatographie isoliert und gereinigt (Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig; Fließmittel: Chloroform/Methanol, 98 + 2, Ammoniakatmosphäre). Nach Kristallisation aus Acetonitril erhält man 0,8 g (38 %) farblose Kristalle vom Schmp. 129 °C.

C₂₃H₂₇N₅O₃ (421,5)

Ber.: C 65,54 H 6,46 N 16,62

Gef.: C 65,36 H 6,52 N 16,41

¹H-NMR-Daten:

(DMSO-d₆, TMS als

interner Standard)

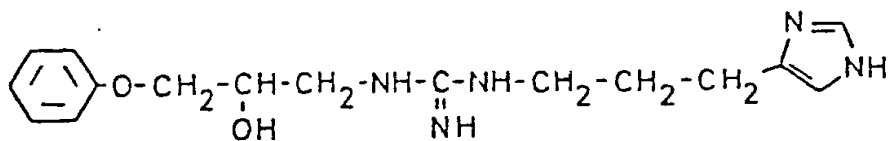
δ = 1,96 (m) 2H,
2,4 - 2,8 (m) 2H,
3,0 - 3,7 (m) 4H,
3,7 - 4,2 (m) 3H,
7,6 - 6,7 (m) 10H,
8,10 (m) 2H, ppm.

-70-

NOV 11 1985
0199845

Beispiel 38

N-(2-Hydroxy-3-phenoxypropyl)-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



0,5 g (1,2 mmol) N-Benzoyl-N'-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin werden in 30 ml 20proz. Salzsäure 6 h unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsansatz wird analog Beispiel 4 aufgearbeitet. Das Dihydrochlorid kristallisiert aus Isopropylalkohol/Aceton in farblosen Kristallen vom Schmp. 165-166 °C. Ausbeute 0,45 g (96 %). Molmasse 317 (FAB-MS).

 $C_{16}H_{23}N_5O_2 \cdot 2HCl$ (390,3)

Ber.: C 49,24 H 6,46 N 17,94

Gef.: C 48,73 H 6,64 N 17,60

¹H-NMR-Daten:(d₆-DMSO, H-D-Austausch mit CF₃COOD,

TMS als interner Standard)

δ = 1,85 (m) 2H,

2,73 (t) 2H,

3,20 (t) 2H,

3,35 (m) 2H,

3,95 (m) 3H,

6,7 - 7,5 (m) 6H,

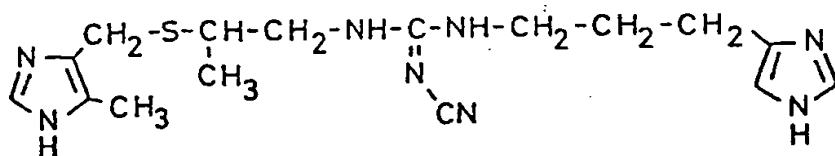
8,93 (d) 1H, ppm.

Beispiel 39

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl}guanidin

Herstellung der Vorstufe

N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-{2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl}guanidin



Aus 1,74 g (5 mmol) 2-[(5-Methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propylamin · 2HBr wird in absol. Ethanol mit Natriumethanolat die Base freigesetzt, von ausgefallenem Natriumhalogenid abgetrennt und mit 1,19 g (5 mmol) N-Cyano-diphenylimidocarbonat versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 30 ml absol. Pyridin warm gelöst und zu 0,81 g (6,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin - dargestellt aus 1,29 g (6,5 mmol) Dihydrochlorid - gegeben, 2 h unter Rückfluß erhitzt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Isolierung durch Säulenchromatographie (Basisches Aluminiumoxid, Elutionsmittel: Methanol in Chloroform, Konzentration kontinuierlich steigend von 1,5 % (V/V) - 3,75 %). Das i. Vak. eingedampfte Eluat erstarrt durch Rühren mit absol. Ether/absol. Ethanol und wird i. Vak. getrocknet.

Ausb.: 0,9 g (46 %) N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl]guanidin · 0,75 Ethanol, Schmelzbereich 65-100 °C.

$C_{16}H_{24}N_8S \cdot 0,75 C_2H_5OH$ (395,0)

Ber.: C 53,21 H 7,27 N 28,37

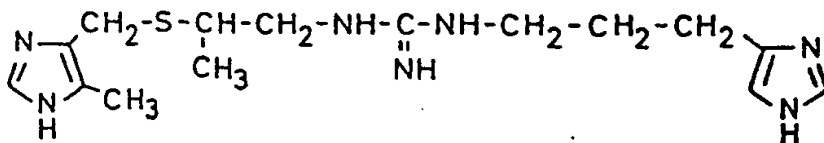
Gef.: C 52,75 H 6,81 N 28,35

1H -NMR-Daten:

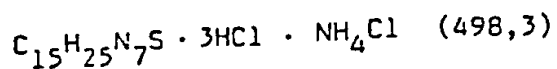
(d_6 -DMSO, H-D-Austausch mit D_2O , TMS als interner Standard)

δ = 1,17 (d) 3H,
1,78 (quint) 2H,
2,14 (s) 3H,
2,54 (t) 2H,
2,97 (m) 1H,
3,20 (t) 2H,
3,31 - 3,48 (m) 2H,
3,73 (quart) 2H,
6,82 (s) 1H,
7,48 (s) 1H,
7,61 (s) 1H, ppm.

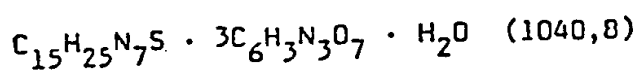
N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl]guanidin



0,76 g (1,92 mmol) des zuvor dargestellten Cyanoguanidins werden in 30 ml 18proz. Salzsäure 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. verbleiben 0,96 g eines hygroskopischen Schaumes äquimolarer Mengen von Ammoniumchlorid und N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl]guanidin-Trihydrochlorid.



Die Base wird in das Tripikrat vom Schmp. 174-175 °C (Zers.) überführt.



Ber.: C 38,08 H 3,49 N 21,53

Gef.: C 38,30 H 3,51 N 21,47

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

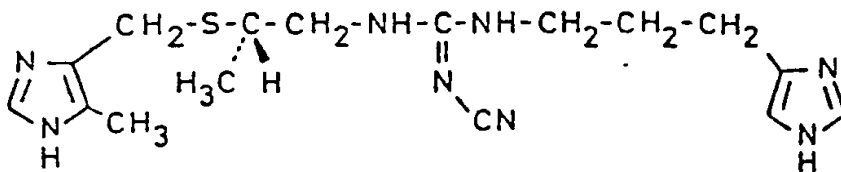
δ = 1,23 (d) 3H,
1,88 (m) 2H,
2,30 (s) 3H,
2,76 (t) 2H,
2,85 - 3,10 (m) 1H,
3,1 - 3,5 (m) 4H,
3,85 - 4,15 (m) 2H,
7,18 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
7,42 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
7,52 (s) 1H,
7,60 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
7,77 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
8,00 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
8,23 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
9,00 (s) 1H,
9,08 (s) 1H, ppm.

Beispiel 40

(S)-(-)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufe

(S)-(-)-N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl]guanidin



Analog Beispiel 39 (Vorstufe) aus 1,74 g (5 mmol) (S)-(-)-2-[(5-Methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propylamin · 2HBr, 1,19 g (5 mmol) N-Cyano-diphenylimidocarbonat und 1,29 g (6,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin · 2HCl.

Ausb.: 0,96 g (52 %) (S)-(-)-N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl]guanidin : 0,25 Ethanol, Schmelzbereich 50-100 °C, $[\alpha]_D^{20} = -10,8^\circ \pm 0,4^\circ$ (c = 0,26; Methanol).

$C_{16}H_{24}N_8S \cdot 0,25 C_2H_5OH$ (372,0)

Ber.: C 53,27 H 6,91 N 30,12

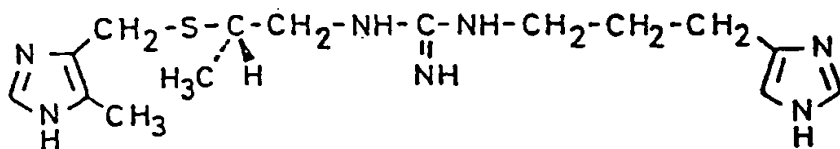
Gef.: C 53,23 H 6,72 N 30,07

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, H-D-Austausch
mit D_2O , TMS als interner
Standard)

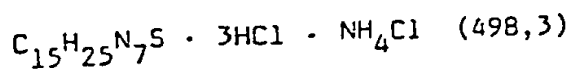
$\delta = 1,17$ (d) 3H,
1,78 (quint) 2H,
2,13 (s) 3H,
2,53 (t) 2H,
2,95 (sext) 1H,
3,18 (t) 2H,
3,30 - 3,45 (d) 2H,
3,70 (quart) 2H,
6,79 (s) 1H,
7,44 (s) 1H,
7,57 (s) 1H, ppm.

(S)-(-)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl]guanidin



Analog Beispiel 39 aus 0,82 g (2,2 mmol) des zuvor dargestellten Cyanoguanidins. Es verbleiben 1,1 g eines hygroskopischen Schaumes äquimolarer Mengen von Ammoniumchlorid und (S)-(-)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl]guanidin-Trihydrochlorid.

$$[\alpha]_D^{20} = -17,7^\circ \pm 0,4^\circ \quad (c = 0,73; 95 \% \text{ (V/V) Methanol}).$$



¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

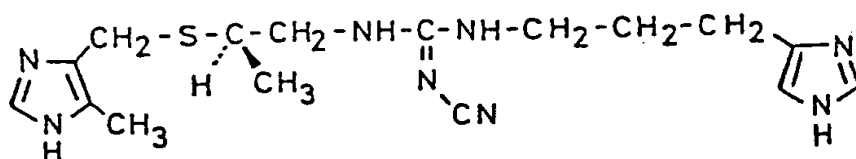
δ = 1,23 (d) 3H,
1,88 (m) 2H,
2,30 (s) 3H,
2,76 (t) 2H,
2,85 - 3,10 (m) 1H,
3,1 - 3,5 (m) 4H,
3,85 - 4,15 (quart) 2H,
7,21 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
7,42 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
7,52 (s) 1H,
7,62 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
7,77 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
8,00 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
8,24 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
9,01 (s) 1H,
9,08 (s) 1H, ppm.

Beispiel 41

(R)-(+)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufe

(R)-(+)-N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl]guanidin



Analog Beispiel 39 (Vorstufe) aus 1,74 g (5 mmol) (R)-(+)-2-[(5-Methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propylamin · 2HBr, 1,19 g (5 mmol) N-Cyano-diphenylimidocarbonat und 1,29 g (6,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin · 2HCl.

Ausb.: 0,77 g (41 %) (R)-(+)-N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl]guanidin · 0,25 Ethanol, Schmelzbereich 50-100 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +10,5^\circ \pm 0,7^\circ$ (c = 0,17; Methanol).

$C_{16}H_{24}N_8S \cdot 0,25 C_2H_5OH$ (372,0)

Ber.: C 53,27 H 6,91 N 30,12

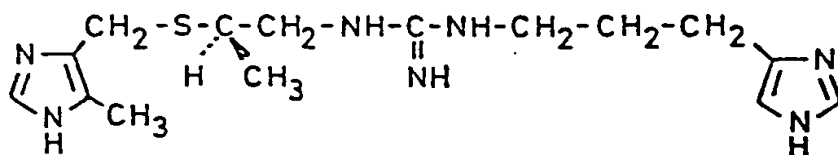
Gef.: C 52,91 H 6,56 N 29,78

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, H-D-Austausch mit D_2O , TMS als interner Standard)

$\delta = 1,13$ (d) 3H,
1,76 (quint) 2H,
2,11 (s) 3H,
2,4 - 2,6 (t) 2H,
2,85 - 3,30 (m) 3H,
3,30 - 3,55 (m) 2H,
3,67 (quart) 2H,
6,74 (s) 1H,
7,41 (s) 1H,
7,53 (s) 1H, ppm.

(R)-(+)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl]guanidin



Analog Beispiel 39 aus 0,63 g (1,7 mmol) des zuvor dargestellten Cyanoguanidins. Es verbleiben 0,85 g eines hygroskopischen Schaumes äquimolarer Mengen von Ammoniumchlorid und (R)-(+)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-1-propyl]guanidin-Trihydrochlorid.

$[\alpha]_D^{20} = +17,3^\circ \pm 0,7^\circ$ (c = 0,45; 95 % (V/V) Methanol).

$C_{15}H_{25}N_7S \cdot 3HCl \cdot NH_4Cl$ (498,3)

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als interner Standard)

$\delta = 1,23$ (d) 3H,
1,88 (m) 2H,
2,30 (s) 3H,

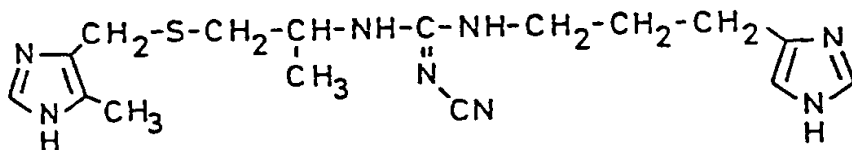
2,76 (t) 2H,
 2,85 - 3,05 (m) 1H,
 3,1 - 3,5 (m) 4H,
 3,85 - 4,15 (quart) 2H,
 7,18 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
 7,39 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
 7,52 (s) 1H,
 7,59 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
 7,76 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
 7,98 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
 8,22 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
 9,00 (s) 1H,
 9,07 (s) 1H, ppm.

Beispiel 42

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl}guanidin

Herstellung der Vorstufe

N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-{1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl}guanidin



Analog Beispiel 39 (Vorstufe) aus 1,74 g (5 mmol) 1-[(5-Methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propylamin · 2HBr, 1,19 g (5 mmol) N-Cyano-diphenylimidocarbonat und 1,29 g (6,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin · 2HCl.

Ausb.: 0,98 g (50 %) N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-{1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl}guanidin · 0,75 Ethanol, Schmelzbereich 60-100 °C.

C₁₆H₂₄N₈S · 0,75 C₂H₅OH (395,0)

Ber.: C 53,21 H 7,27 N 28,37

Gef.: C 52,91 H 6,92 N 28,30

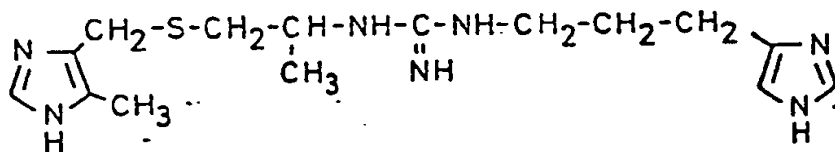
¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, H-D-Austausch
 mit D₂O, TMS als interner
 Standard)

δ = 1,17 (d) 3H,
 1,80 (quint) 2H,
 2,12 (s) 3H,
 2,5 - 2,7 (m) 4H,

3,20 (t) 2H,
3,66 (s) 2H,
3,85 - 4,05 (m) 1H,
6,82 (s) 1H,
7,50 (s) 1H,
7,62 (s) 1H, ppm.

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl]guanidin



Analog Beispiel 39 aus 0,84 g (2,1 mmol) des zuvor dargestellten Cyanoguanidins. Es verbleiben 1,05 g eines hygroskopischen Schaumes äquimolarer Mengen von Ammoniumchlorid und N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl]guanidin-Trihydrochlorid.

$C_{15}H_{25}N_7S \cdot 3HCl \cdot NH_4Cl$ (498,3)

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,19 (d) 3H,
1,88 (m) 2H,
2,31 (s) 3H,
2,64 (d) 2H,
2,76 (t) 2H,
3,1 - 3,4 (m) 2H,
3,96 (s) 2H,
4,0 - 4,3 (m) 1H,
7,21 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
7,42 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
7,53 (s) 1H,
7,63 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
7,73 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
7,95 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O
8,15 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O
9,00 (s) 1H,
9,07 (s) 1H, ppm.

-78-

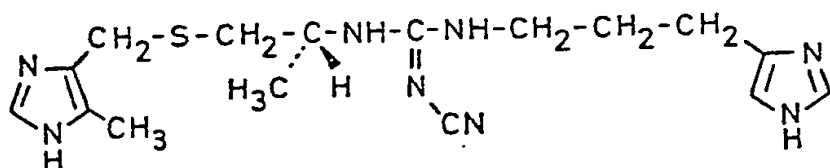
1107.11.05
0409845

Beispiel 43

(R)-(-)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl}guanidin

Herstellung der Vorstufe

(R)-(-)-N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-{1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl}guanidin



Analog Beispiel 39 (Vorstufe) aus 1,74 g (5 mmol) (R)-(-)-1-[(5-Methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propylamin · 2HBr, 1,19 g (5 mmol) N-Cyano-diphenylimidocarbonat und 1,29 g (6,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin · 2HCl.

Ausb.: 1,01 g (56 %). Schmelzbereich 50-95 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -84,0^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 0,13; Methanol).

$C_{16}H_{24}N_8S$ (360,5)

Ber.: C 53,31 H 6,71 N 31,08

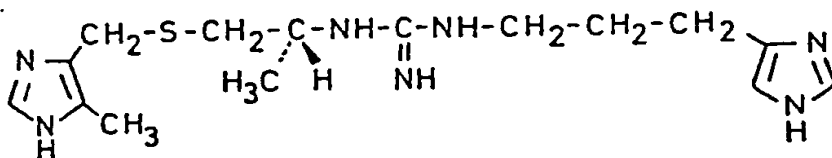
Gef.: C 53,16 H 6,58 N 31,16

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, H-D-Austausch mit D₂O, TMS als interner Standard)

δ = 1,17 (d) 3H,
1,80 (quint) 2H,
2,13 (s) 3H,
2,5 - 2,7 (m) 4H,
3,20 (t) 2H,
3,66 (s) 2H,
3,85 - 4,20 (m) 1H,
6,80 (s) 1H,
7,47 (s) 1H,
7,58 (s) 1H, ppm.

(R)-(-)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl}guanidin



Analog Beispiel 39 aus 0,76 g (2,1 mmol) des zuvor dargestellten Cyanoguanidins. Es verbleiben 1,05 g eines hygroskopischen Schaumes äquimolarer Mengen von Ammoniumchlorid und (R)-(-)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl]guanidin-Trihydrochlorid.

$[\alpha]_D^{20} = -33,6^\circ \pm 0,7^\circ$ (c = 0,67; 95 % (V/V) Methanol).

$C_{15}H_{25}N_7S \cdot 3HCl \cdot NH_4Cl$ (498,3)

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

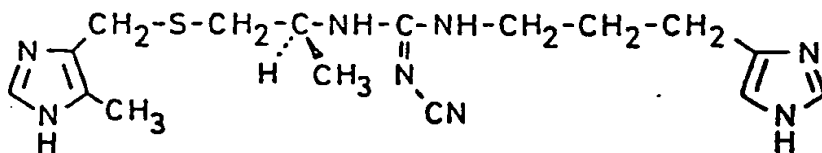
$\delta = 1,19$ (d) 3H,
1,89 (m) 2H,
2,32 (s) 3H,
2,64 (d) 2H,
2,77 (t) 2H,
3,1 - 3,4 (m) 2H,
3,97 (s) 2H,
4,0 - 4,3 (m) 1H,
7,22 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
7,43 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
7,53 (s) 1H,
7,64 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
7,74 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
7,93 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O
8,18 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O
9,00 (s) 1H,
9,08 (s) 1H, ppm.

Beispiel 44

(S)-(+)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufe

(S)-(+)-N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl]guanidin



-80-

NOV 14 1985

Analog Beispiel 39 (Vorstufe) aus 1,74 g (5 mmol) (S)-(+)-1-[(5-Methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propylamin · 2HBr, 1,19 g (5 mmol) N-Cyano-diphenylimidocarbonat und 1,29 g (6,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin · 2HCl.

Ausb.: 0,73 g (40 %) (S)-(+)-N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl]guanidin, Schmelzbereich 50-100 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +87,2^\circ \pm 0,9^\circ$ (c = 0,22; Methanol).

$C_{16}H_{24}N_8S$ (360,5)

Ber.: C 53,31 H 6,71 N 31,08

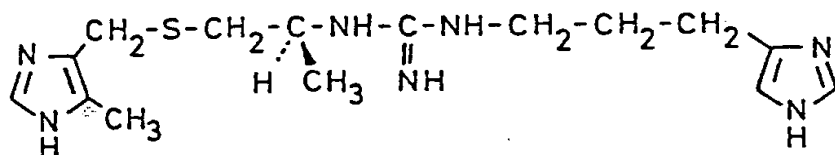
Gef.: C 53,80 H 7,01 N 31,29

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, H-D-Austausch mit D_2O , TMS als interner Standard)

$\delta = 1,17$ (d) 3H,
1,79 (quint) 2H,
2,12 (s) 3H,
2,45 - 2,7 (m) 4H,
3,19 (t) 2H,
3,66 (s) 2H,
3,85 - 4,05 (m) 1H,
6,79 (s) 1H,
7,46 (s) 1H,
7,58 (s) 1H, ppm.

(S)-(+)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl]guanidin



Analog Beispiel 39 aus 0,58 g (1,6 mmol) des zuvor dargestellten Cyanoguanidins.

Es verbleiben 0,8 g eines hygroskopischen Schaumes äquimolarer Mengen von Ammoniumchlorid und (S)-(+)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-propyl]guanidin-Trihydrochlorid.

$[\alpha]_D^{20} = +35,1^\circ \pm 1,0^\circ$ (c = 0,45; 95 % (V/V) Methanol)

$C_{15}H_{25}N_7S \cdot 3HCl \cdot NH_4Cl$ (498,3)

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als interner Standard)

$\delta = 1,19$ (d) 3H,
1,88 (quint) 2H,
2,30 (s) 3H,

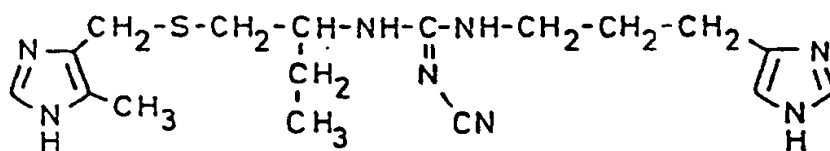
2,64 (d) 2H,
 2,77 (t) 2H,
 3,1 - 3,4 (m) 2H,
 3,97 (s) 2H,
 4,0 - 4,3 (m) 1H,
 7,22 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
 7,43 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
 7,53 (s) 1H,
 7,64 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
 7,74 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
 7,95 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
 8,20 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
 9,00 (s) 1H,
 9,08 (s) 1H, ppm.

Beispiel 45

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butyl}guanidin

Herstellung der Vorstufe

N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-{1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butyl}guanidin



Analog Beispiel 39 (Vorstufe) aus 1,81 g (5 mmol) 1-[(5-Methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butylamin · 2HBr, 1,19 g (5 mmol) N-Cyano-diphenylimidocarbonat und 1,29 g (6,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin · 2HCl.

Ausb.: 0,95 g (51 %), Schmelzbereich 50-100 °C.

C₁₇H₂₆N₈S (374,5)

Ber.: C 54,52 H 7,00 N 29,92

Gef.: C 54,60 H 6,95 N 29,78

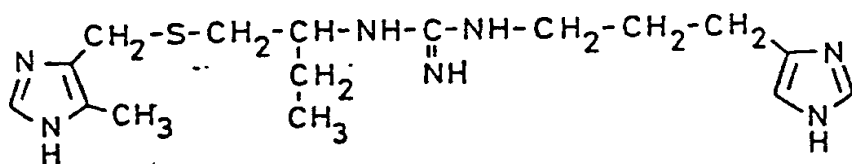
¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, H-D-Austausch
 mit D₂O, TMS als interner
 Standard)

δ = 0,84 (t) 3H,
 1,35 - 1,70 (m) 2H,
 1,81 (quint) 2H,
 2,12 (s) 3H,

2,45 - 2,75 (m) 4H,
 3,22 (t) 2H,
 3,66 (s) 2H,
 3,7 - 3,9 (m) 1H,
 6,8 (s) 1H,
 7,48 (s) 1H,
 7,58 (s) 1H, ppm.

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butyl]guanidin



Analog Beispiel 39 aus 0,71 g (1,9 mmol) des zuvor dargestellten Cyanoguanidins. Es verbleiben 0,97 g eines hygroskopischen Schaumes äquimolarer Mengen von Ammoniumchlorid und N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butyl]guanidin-Trihydrochlorid.

$C_{16}H_{27}N_7S \cdot 3HCl \cdot NH_4Cl$ (512,4)

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
 interner Standard)

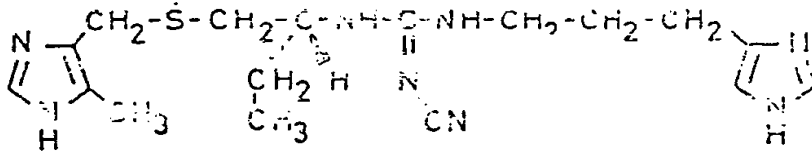
δ = 0,88 (t) 3H,
 1,3 - 1,75 (m) 2H,
 1,88 (m) 2H,
 2,30 (s) 3H,
 2,62 (d) 2H,
 2,76 (t) 2H,
 3,25 (m) 2H,
 3,85 - 4,2 (m) 3H,
 7,22 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
 7,44 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
 7,52 (s) 1H,
 7,62 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
 7,80 (br.) 2H, austauschbar mit D_2O
 8,20 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O
 9,00 (s) 1H,
 9,08 (s) 1H, ppm.

Beispiel 46

(R)-(-)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butyl]guanidin

Herstellung der Vorstufe

(R)-(-)-N-Cyano-N'-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N''-[1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butyl]guanidin



Analog Beispiel 39 (Vorstufe) aus 1,81 g (5 mmol) (R)-(-)-1-[(5-Methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butylamin · 2HBr, 1,19 g (5 mmol) N-Cyano-diphenylimidocarbonat und 1,29 g (6,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin · 2HCl.

Ausb.: 0,98 g (52 %), Schmelzbereich 55-95 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -69,5^\circ \pm 0,5^\circ$ (c = 0,38; Methanol).

$C_{17}H_{26}N_8S$ (374,5)

Ber.: C 54,52 H 7,00 N 29,92

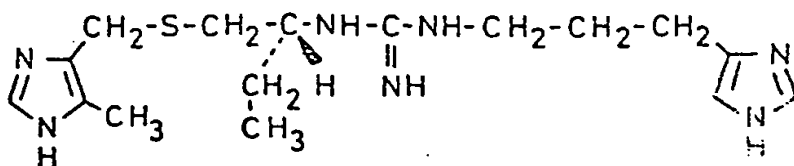
Gef.: C 55,00 H 6,77 N 29,44

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, H-D-Austausch
mit D_2O , TMS als interner
Standard)

$\delta = 0,83$ (t) 3H,
1,35 - 1,7 (m) 2H,
1,78 (quint) 2H,
2,11 (s) 3H,
2,45 - 2,65 (m) 4H,
3,21 (t) 2H,
3,65 (s) 2H,
3,7 - 3,9 (m) 1H,
6,78 (s) 1H,
7,44 (s) 1H,
7,56 (s) 1H, ppm.

(R)-(-)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butyl]guanidin



Analog Beispiel 39 aus 0,8 g (2,1 mmol) des zuvor dargestellten Cyanoguanidins. Es verbleiben 1,08 g eines hygroskopischen Schaumes äquimolarer Mengen von Ammoniumchlorid und (R)-(-)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butyl}guanidin-Trihydrochlorid.

$[\alpha]_D^{20} = -29,7^\circ \pm 0,6^\circ$ ($c = 0,71$; 95 % (V/V) Methanol).

$C_{16}H_{27}N_7S \cdot 3HCl \cdot NH_4Cl$ (512,4)

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

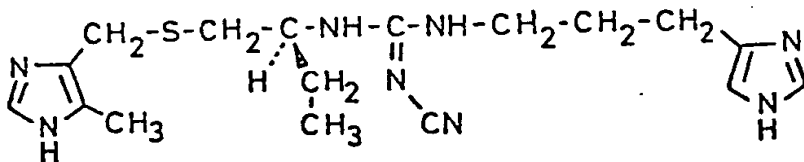
$\delta = 0,88$ (t) 3H,
1,3 - 1,75 (m) 2H,
1,88 (m) 2H,
2,30 (s) 3H,
2,62 (d) 2H,
2,76 (t) 2H,
3,25 (m) 2H,
3,85 - 4,15 (m) 3H,
7,21 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
7,42 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
7,52 (s) 1H,
7,62 (s) 1H, austauschbar mit D_2O
7,83 (br.) 2H, austauschbar mit D_2O
8,18 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O
9,00 (s) 1H,
9,07 (s) 1H, ppm.

Beispiel 47

(S)-(+)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butyl}guanidin

Herstellung der Vorstufe

(S)-(+)-N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-{1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butyl}guanidin



Analog Beispiel 39 (Vorstufe) aus 1,81 g (5 mmol) (S)-(+)-1-[(5-Methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butylamin · 2HBr, 1,19 g (5 mmol) N-Cyano-diphenylimidocarbonat und 1,29 g (6,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin · 2HCl.

Ausb.: 1,08 g (58 %), Schmelzbereich 55-95 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +66,5^\circ \pm 0,8^\circ$ (c = 0,21; Methanol).

$C_{17}H_{26}N_8S$ (374,5)

Ber.: C 54,52 H 7,00 N 29,92

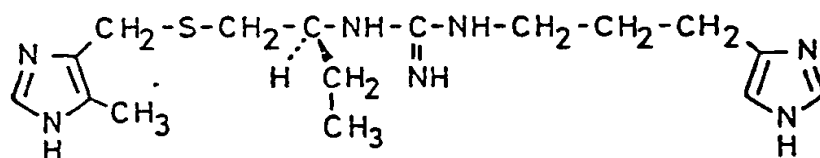
Gef.: C 54,79 H 6,64 N 29,88

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, H-D-Austausch
mit D_2O , TMS als interner
Standard)

$\delta = 0,85$ (t) 3H,
1,4 - 1,7 (m) 2H,
1,82 (quint) 2H,
2,14 (s) 3H,
2,5 - 2,75 (m) 4H,
3,23 (t) 2H,
3,68 (s) 2H,
3,7 - 3,85 (m) 1H,
6,81 (s) 1H,
7,49 (s) 1H,
7,60 (s) 1H, ppm.

(S)-(+)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butyl}guanidin



Analog Beispiel 39 aus 0,86 g (2,3 mmol) des zuvor dargestellten Cyanoguanidins.

Es verbleiben 1,18 g eines hygroskopischen Schaumes äquimolarer Mengen von Ammoniumchlorid und (S)-(+)-N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{1-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]-2-butyl}guanidin-Trihydrochlorid.

$[\alpha]_D^{20} = +29,4^\circ \pm 0,5^\circ$ (c = 0,84; 95 % (V/V) Methanol).

$C_{16}H_{27}N_7S \cdot 3HCl \cdot NH_4Cl$ (512,4)

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

$\delta = 0,88$ (t) 3H,
1,35 - 1,75 (m) 2H,
1,89 (m) 2H,

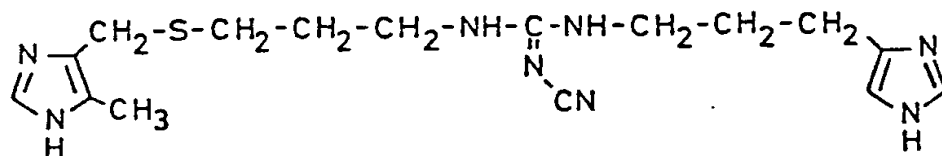
2,30 (s) 3H,
 2,62 (d) 2H,
 2,77 (t) 2H,
 3,27 (m) 2H,
 3,85 - 4,2 (m) 3H,
 7,24 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
 7,44 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
 7,52 (s) 1H,
 7,65 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
 7,80 (br.) 2H, austauschbar mit D₂O
 8,18 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
 9,00 (s) 1H,
 9,08 (s) 1H, ppm.

Beispiel 48

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufe

N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]propyl]guanidin



Analog Beispiel 39 (Vorstufe) aus 1,74 g (5 mmol) 3-[(5-Methylimidazol-4-yl)methylthio]propylamin · 2HBr, 1,19 g (5 mmol) N-Cyano-diphenylimidocarbonat und 1,29 g (6,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin · 2HCl.

Ausb.: 0,97 g (52 %) N-Cyano-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]propyl]guanidin · 0,25 Ethanol, Schmelzbereich 50-70 °C.

C₁₆H₂₄N₈S · 0,25 C₂H₅OH (372,0)

Ber.: C 53,27 H 6,91 N 30,12

Gef.: C 53,34 H 7,07 N 30,39

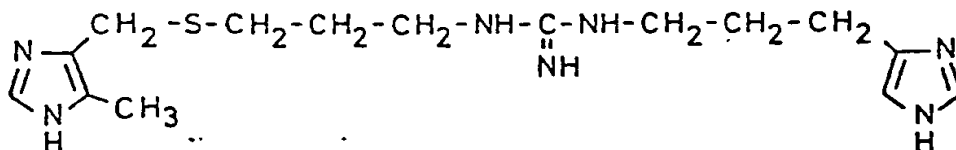
¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, H-D-Austausch
 mit D₂O, TMS als interner
 Standard)

δ = 1,65 - 1,85 (m) 4H,
 2,10 (s) 3H,
 2,35 - 2,6 (m) 4H,
 3,1 - 3,25 (t) 2H,

3,25 - 3,55 (t) 2H,
 3,59 (s) 2H,
 6,76 (s) 1H,
 7,38 (s) 1H,
 7,51 (s) 1H, ppm.

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]propyl]guanidin



Analog Beispiel 39 aus 0,82 g (2,2 mmol) des zuvor dargestellten Cyanoguanidins. Es verbleiben 1,1 g eines hygroskopischen Schaumes äquimolarer Mengen von Ammoniumchlorid und N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]propyl]guanidin-Trihydrochlorid.

$C_{15}H_{25}N_7S \cdot 3HCl \cdot NH_4Cl$ (498,3)

Die Base wird in das Tripikrat vom Schmp. 113-115 °C (Zers.) überführt.

$C_{15}H_{25}N_7S \cdot 3C_6H_3N_3O_7 \cdot H_2O$ (1040,8)

Ber.: C 38,08 H 3,49 N 21,53

Gef.: C 37,97 H 3,71 N 21,72

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, H-D-Austausch
 mit D_2O , TMS als
 interner Standard)

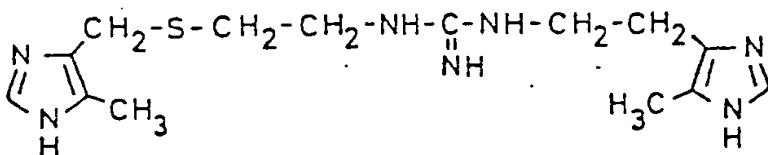
δ = 1,6 - 2,0 (m) 4H,
 2,26 (s) 3H,
 2,47 (t) 2H,
 2,69 (t) 2H,
 3,05 - 3,35 (m) 4H,
 3,80 (s) 2H,
 7,39 (s) 1H,
 8,65 (s) 6H,
 8,84 (s) 1H,
 8,90 (s) 1H, ppm.

Beispiel 49

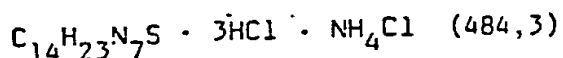
N-[2-(5-Methylimidazol-4-yl)ethyl]-N'-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]ethyl]guanidin

- 88 -

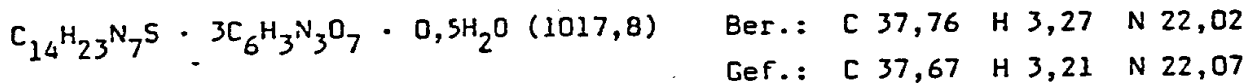
NOV 1 1985
0199845



Analog Beispiel 39 aus 0,69 g (2,0 mmol) N-Cyano-N'-[2-(5-methylimidazol-4-yl)ethyl]-N''-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]ethyl]guanidin. Es verbleiben 0,97 g eines hygroskopischen Schaumes äquimolarer Mengen von Ammoniumchlorid und N-[2-(5-Methylimidazol-4-yl)ethyl]-N'-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]ethyl]guanidin-Trihydrochlorid.



Die Base wird in das Tripikrat vom Schmp. 161-164 °C (Zers.) überführt.



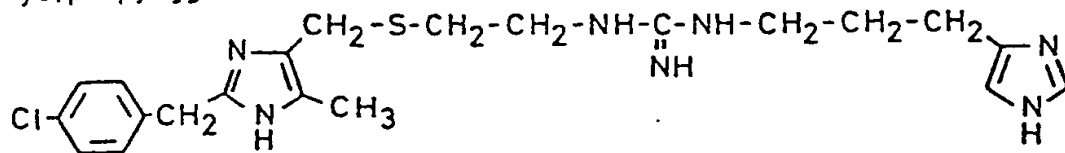
¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, H-D-Austausch
mit D₂O, TMS als
interner Standard)

δ = 2,20 (s) 3H,
2,27 (s) 3H,
2,61 (t) 2H,
2,83 (t) 2H,
2,76 (t) 2H,
3,25 - 3,50 (m) 4H,
3,90 (s) 2H,
8,65 (s) 6H,
8,84 (s) 1H,
8,86 (s) 1H, ppm.

Beispiel 50

N-[2-[(2-(4-Chlorbenzyl)-5-methylimidazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



1,1 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-{[2-(2-(4-chlorbenzyl)-5-methylimidazol-4-yl)methylthio]ethyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin (Beispiel 26) werden in 50 ml 20proz. Salzsäure 6 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 4.

Ausb.: 1,0 g (90 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{21}H_{28}ClN_7S \cdot 3HCl$ (555,4)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 446 ($[M+H]^+$, 39), 219 (100), 125 (46), 109 (56).

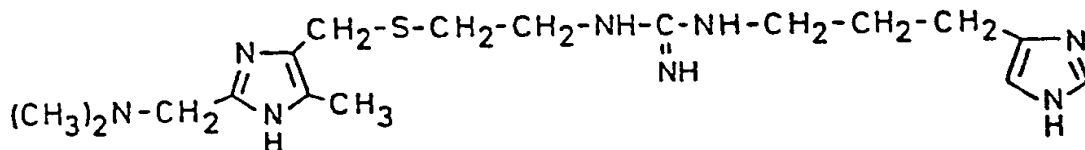
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,86 (m) 2H,
2,24 (s) 3H,
2,62 (t) 2H,
2,73 (t) 2H,
3,21 (m) 2H,
3,38 (m) 2H,
3,88 (s) 2H,
4,29 (s) 2H,
7,4 - 7,6 (m) 5H,
7,68 (s) 2H, austauschbar mit D_2O
7,94 (m) 1H, austauschbar mit D_2O
8,12 (m) 1H, austauschbar mit D_2O
9,05 (s) 1H, ppm.

Beispiel 51

N-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-5-methylimidazol-4-yl)methylthio]ethyl}-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



0,85 g (1,6 mmol) N-Benzoyl-N'-{2-[(2-dimethylaminomethyl-5-methylimidazol-4-yl)methylthio]ethyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin (Beispiel 27) werden in 50 ml 20proz. Salzsäure 6 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 4.

Ausb.: 0,80 g (95 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{17}H_{30}N_8S \cdot 4HCl$ (524,4)



MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 379 ($[M+H]^+$, 41), 334 (11), 198 (22), 153 (25), 109 (100).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

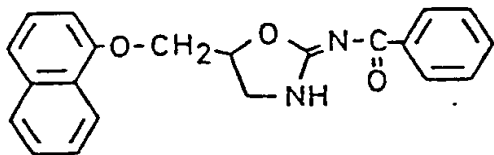
δ = 1,86 (m) 2H,
2,32 (s) 3H,
2,66 (t) 2H,
2,73 (t) 2H,
2,83 (s) 6H,
3,21 (dt) 2H,
3,44 (dt) 2H,
3,94 (s) 2H,
4,53 (s) 2H,
7,50 (s) 1H,
7,69 (s) 2H, austauschbar mit D_2O
7,93 (m) 1H, austauschbar mit D_2O
8,12 (m) 1H, austauschbar mit D_2O
9,05 (s) 1H, ppm.

Beispiel 52

N-Benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufe

2-Benzoylimino-5-[(1-naphthoxy)methyl]oxazolidin



2,17 g (10 mmol) 2-Hydroxy-3-(1-naphthoxy)propylamin und 3,17 g (10 mmol) N-Benzoyldiphenylimidocarbonat werden 5 h bei Raumtemperatur in 20 ml Methylenchlorid gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Acetonitril kristallisiert.

Ausb.: 2,32 g (67 %); Schmp. 183 °C.

$C_{21}H_{18}N_2O_3$ (346,4)

Ber.: C 72,81 H 5,24 N 8,09

Gef.: C 72,72 H 5,19 N 8,28

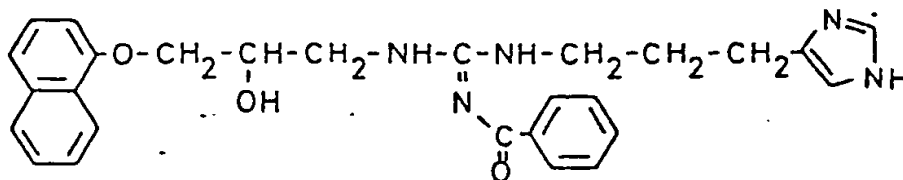
1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 4,07 (dd) 1H,
4,16 (dd) 1H,
4,35 - 4,5 (m) 2H,

5,28 (m) 1H,
 6,81 (d) 1H,
 7,3 - 7,55 (m) 7H,
 7,80 (m) 1H,
 8,14 (m) 1H,
 8,26 (m) 2H,
 9,6 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O, ppm.

N-Benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Die Herstellung und Isolierung erfolgt analog Beispiel 37, ausgehend von 1,73 g (5 mmol) 2-Benzoylimino-5-[(1-naphthoxy)methyl]oxazolidin. Das nach Eindampfen des Eluates erhaltene Öl verfestigt sich beim Rühren mit Wasser.

Ausb.: 0,8 g (34 %) farbloser Feststoff, der bei 88-90 °C sintert.

C₂₇H₂₉N₅O₃ (471,6)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 472 ([M+H]⁺, 10), 44 (100).

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
 interner Standard)

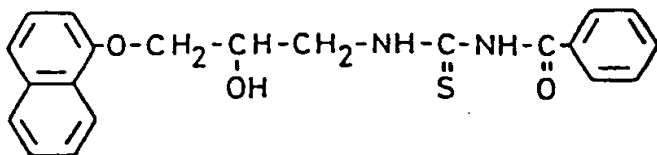
δ = 1,85 (m) 2H,
 2,60 (t) 2H,
 3,37 (m) 2H,
 3,57 (m) 2H,
 3,9 - 4,5 (m) 3H,
 5,7 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
 6,6 - 8,4 (m) 14H, ppm.

Beispiel 53

N-[2-Hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufen

a) N-Benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]thioharnstoff



2,17 (10 mmol) 2-Hydroxy-3-(1-naphthoxy)propylamin und 1,63 g (10 mmol) Benzoyl-isothiocyanat werden in 120 ml Chloroform 60 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Ether zur Kristallisation gebracht und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 3,4 g (89 %); Schmp. 137 °C.

$C_{21}H_{20}N_2O_3S$ (380,5)

Ber.: C 66,30 H 5,30 N 7,36

Gef.: C 66,07 H 5,16 N 7,35

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 3,10 (d) 1H, austauschbar mit D_2O

4,05 (m) 1H,

4,15 - 4,35 (m) 3H,

4,56 (m) 1H,

6,84 (d) 1H,

7,3 - 7,7 (m) 7H,

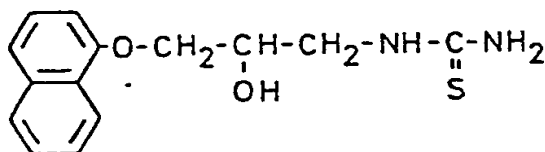
7,75 - 7,9 (m) 3H,

8,27 (m) 1H,

9,15 (s) 1H, austauschbar mit D_2O

11,17 (m) 1H, austauschbar mit D_2O , ppm.

b) N-[2-Hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]thioharnstoff



2,85 g (7,5 mmol) N-Benzoyl-N'-[2-hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]thioharnstoff werden mit 2,1 g Kaliumcarbonat in einer Mischung aus 30 ml Wasser und 100 ml Methanol 60 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft, der ausgefallene Feststoff mit Wasser gewaschen und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Ausb.: 1,82 g (88 %) farblose Kristalle vom Schmp. 158 °C.

$C_{14}H_{16}N_2O_2S$ (276,4)

Ber.: C 60,85 H 5,84 N 10,14

Gef.: C 60,70 H 5,82 N 10,12

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

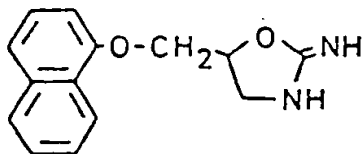
δ = 3,25 - 3,65 (m) 2H,

3,7 - 4,2 (m) 3H,

5,47 (d) 1H, austauschbar mit D_2O

6,96 (d) 1H,
 7,1 (br.) 2H, austauschbar mit D₂O
 7,3 - 8,0 (m) 6H, 1H austauschbar mit
 D₂O
 8,30 (m) 1H, ppm.

c) 2-Imino-5-[(1-naphthoxy)methyl]oxazolidin



1,38 g (5 mmol) N-[2-Hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]thioharnstoff werden bei Raumtemp. mit 0,4 ml Methyljodid in 100 ml Ethanol über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol/Ether umkristallisiert.

Ausb.: 1,57 g (85 %); Schmp. 169 °C.

C₁₄H₁₄N₂O₂ · HI (370,2)

Ber.: C 45,42 H 3,81 N 7,57

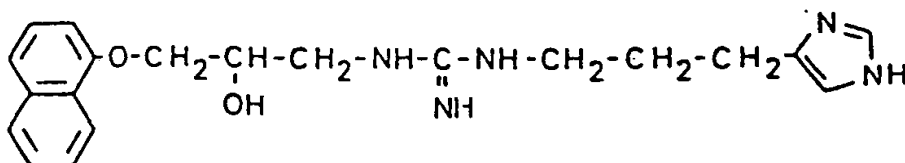
Gef.: C 45,22 H 4,05 N 7,63

¹H-NMR-Daten

(d₆-DMSO, TMS als
 interner Standard)

δ = 3,87 (dd) 1H,
 4,08 (dd) 1H,
 4,45 - 4,6 (m) 2H,
 5,64 (m) 1H,
 7,04 (d) 1H,
 7,4 - 7,6 (m) 4H,
 7,92 (d) 1H,
 8,09 (d) 1H,
 9,25 (br.) 3H, austauschbar mit D₂O,
 ppm.

N-[2-Hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



1,30 g (3,5 mmol) 2-Imino-5-[(1-naphthoxy)methyl]oxazolidin und 0,48 g (3,8 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin werden in 40 ml wasserfreiem Pyridin unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird das Reaktionsprodukt durch präparative Schichtchromatographie isoliert und gereinigt (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gipshaltig; Fließmittel: Chloroform/Methanol, 85 + 15, Ammoniakatmosphäre). Man erhält 0,85 g (49 %) des Hydroiodids als hygroskopischen, nicht kristallinen Feststoff.

$C_{20}H_{25}N_5O_2 \cdot HI$ (495,4)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 368 ($[M+H]^+$, 77), 351 (8), 157 (23), 109 (100).

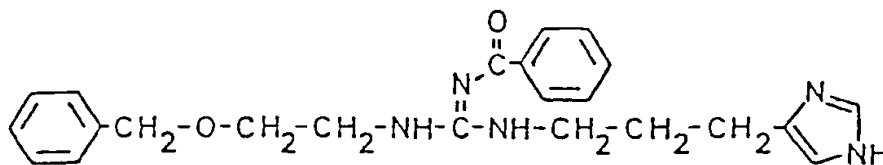
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,83 (m) 2H,
2,66 (t) 2H,
3,22 (dt) 2H,
3,56 (m) 2H,
4,2 - 4,4 (m) 3H,
6,99 (d) 1H,
7,3 - 7,6 (m) 5H,
7,89 (m) 1H,
8,26 (m) 1H,
8,75 (d) 1H, ppm.

Beispiel 54

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(2-benzyloxyethyl)guanidin



0,76 g (5 mmol) 2-Benzyloxyethylamin und 1,59 g (5 mmol) N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat werden in 20 ml Methylenchlorid 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 30 ml Pyridin aufgenommen und nach Zusatz von 0,69 g (5,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin 60 min unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsansatz wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst und zur Entfernung des gebildeten Phenols 3mal mit Ether extrahiert. Nach Alkalisieren der wäßrigen Phase mit Ammoniak wird 2mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie gereinigt (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gipshaltig; Fließmittel: Chloroform/Methanol, 99 + 1, Ammoniakatmosphäre). Nach Kristallisation aus Ethylacetat erhält man 1,42 g (70 %) farblose Kristalle vom Schmp. 117-118 °C.

C₂₃H₂₇N₅O₂ (405,5)

Ber.: C 68,13 H 6,71 N 17,27

Gef.: C 67,94 H 6,68 N 17,24

IR (KBr): 1605 (C=O) cm⁻¹.¹H-NMR-Daten(CDCl₃, TMS als
interner Standard)

δ = 1,75 (m) 2 H,
 2,56 (t) 2 H,
 3,2 - 3,9 (m) 6 H,
 4,57 (s) 2 H,
 6,71 (s), 1 H,
 6,9 - 7,6 (m) 9 H,
 8,16 (m) 2 H, ppm.

-96-

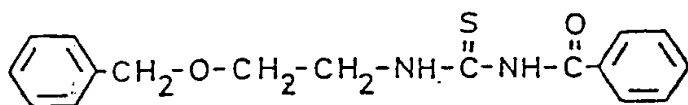
1107.11.85
0199845

Beispiel 55

N-(2-Benzoyloxyethyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufen

a) N-Benzoyl-N'-(2-benzyloxyethyl)thioharnstoff



1,51 g (10 mmol) 2-Benzoyloxyethylamin und 1,63 g (10 mmol) Benzoylisothiocyanat werden in 120 ml Chloroform 30 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand mit Ether zur Kristallisation gebracht.

Ausb.: 2,97 g (95 %); Schmp. 89-90 °C (Ether).

C₁₇H₁₈N₂O₂S (314,4)

Ber.: C 64,94 H 5,77 N 8,91

Gef.: C 65,00 H 5,81 N 8,76

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 314 (M⁺, 3), 105 (100), 91 (96), 77 (83).

¹H-NMR-Daten:

(CDCl₃, TMS als
interner Standard)

δ = 3,74 (t) 2 H,

3,95 (dt) 2 H,

4,61 (s) 2 H,

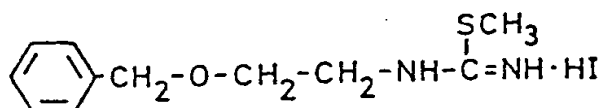
7,25 - 7,7 (m) 8 H,

7,86 (m) 2 H,

9,05 (br.) 1 H, austauschbar mit D₂O,

11,0 (br.) 1 H, austauschbar mit D₂O, pp

b) N-(2-Benzoyloxyethyl)-S-methyl-isothiuroniumiodid



2,36 g (7,5 mmol) N-Benzoyl-N'-(2-benzyloxyethyl)thioharnstoff werden mit 2,1 g Kaliumcarbonat in einer Mischung aus 30 ml Wasser und 100 ml Methanol 40 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Ether aufgenommen und 3mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft, der ölige Rückstand in 100 ml Ethanol aufgenommen und nach Zusatz von 0,6 ml Methyljodid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Aceton und Ether verrührt. Man erhält 2,40 g (91 %) Isothiouroniumsalz als farblosen Feststoff vom Schmp. 116-117 °C.

$C_{11}H_{16}N_2OS \cdot HI$ (352,2)

Ber.: C 37,51 H 4,87 N 7,95

Gef.: C 37,33 H 4,91 N 7,76

IR (KBr): 1655 ($C=N^+$) cm^{-1} .

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 2,60 (s) 3 H,

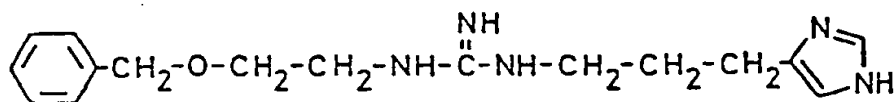
3,45 - 3,65 (m) 4 H,

4,52 (s) 2 H,

7,35 (m) 5 H,

9,2 (br.) 3 H, austauschbar mit D_2O , ppm.

N-(2-Benzyloxyethyl)-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



1,76 g (5 mmol) N-(2-Benzyloxyethyl)-S-methyl-isothiouroniumjodid und 0,69 g (5,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin werden in 40 ml wasserfreiem Pyridin 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird das Reaktionsprodukt durch präparative Schichtchromatographie isoliert und gereinigt (Kieselgel 60 PF_{254} , gips-haltig; Fließmittel: Chloroform/Methanol, 85 : 15, Ammoniakatmosphäre). Man erhält 1,5 g (70 %) N-(2-Benzyloxyethyl)-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin-hydrojodid als zähes Öl.

$C_{16}H_{23}N_5O \cdot HI$ (429,3)

NOV 11 1985
0199845

-98-

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 301 (M⁺, 1), 128 (70), 127 (40), 95 (44), 91 (100), 81 (38).

¹H-NMR-Daten
(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,79 (m) 2 H,
2,59 (t) 2 H,
3,20 (dt) 2 H,
3,40 (dt) 2 H,
3,55 (t) 2 H,
4,53 (s) 2 H,
6,94 (m) 1 H,
7,25 - 7,45 (m) 5 H,
7,85 (d) 1 H, ppm.

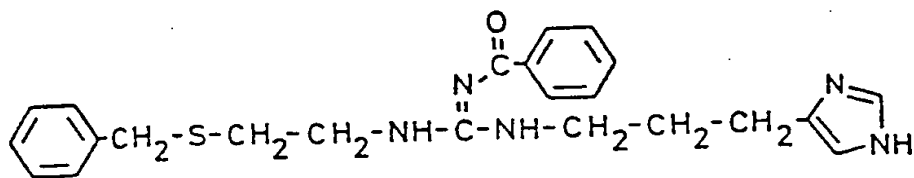
Das Dipikrat schmilzt nach Umkristallisation aus Ethanol bei 131-133 °C.

C₁₆H₂₃N₅O · 2C₆H₃N₃O₇ (759,6)

Ber.: C 44,27 H 3,85 N 20,28
Gef.: C 44,03 H 3,85 N 20,12

Beispiel 56

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(2-benzylthioethyl)guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 ausgehend von 0,84 g (5 mmol) 2-Benzylthioethylamin.

Ausbeute: 1,53 g (73%); Schmp. 133-134 °C (Ethylacetat).

C₂₃H₂₇N₅O₅ (421,6)

Ber.: C 65,53 H 6,46 N 16,61
Gef.: C 65,50 H 6,46 N 16,60

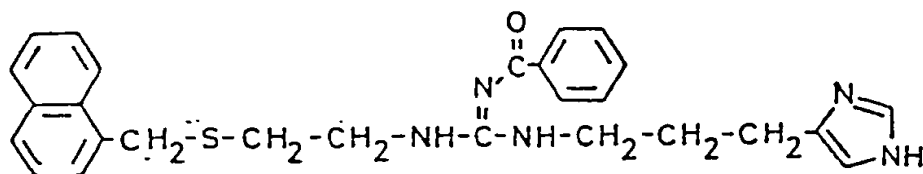
¹H-NMR-Daten:
(CDCl₃, TMS als
interner Standard)

δ = 1,94 (m) 2 H,
2,69 (t) 2 H,
2,73 (t) 2 H,
3,2 - 3,7 (m) 4 H,
3,77 (s) 2 H,

6,78 (s) 1 H,
7,05 - 7,5 (m) 9 H,
8,20 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 57

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(naphth-1-yl)methylthio]ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 ausgehend von 1,09 g (5 mmol) 2-[(Naphth-1-yl)methylthio]ethylamin.

Ausbeute: 1,5 g (64 %); Schmp. 128-130 °C (Ethylacetat).

$C_{27}H_{29}N_5OS$ (471,6)

Ber.: C 68,76 H 6,20 N 14,85

Gef.: C 68,70 H 6,16 N 14,82

IR (KBr): 1605 (C=O) cm^{-1} .

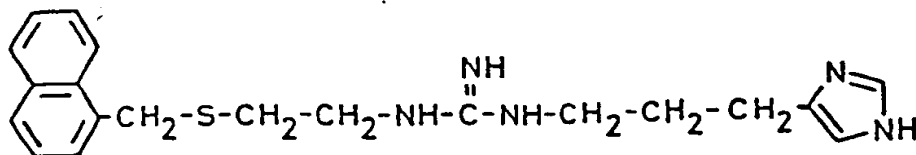
1H -NMR-Daten

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,83 (m) 2H,
2,67 (t) 2 H,
2,78 (t) 2 H,
3,32 (dt) 2 H,
3,62 (dt) 2 H,
4,20 (s) 2 H,
6,71 (s) 1 H,
7,1 - 8,4 (m) 13 H, ppm.

Beispiel 58

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(naphth-1-yl)methylthio]ethyl]guanidin



0,85 g (1,8 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(naphth-1-yl)methylthio]ethyl]guanidin (Beispiel 57) werden in 45 ml 20proz. Salzsäure 7 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsansatzes wird die entstandene Benzoessäure durch Extraktion mit Ether entfernt, die wäßrige Phase i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 0,72 g (91 %) trockenen stark hygroskopischen Schaum.

$C_{20}H_{25}N_5S \cdot 2HCl$ (440,4)

Molmasse(MS): Ber.: 367,18307; Gef.: 367,18191

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 367(M^+ , 2), 242(30), 226(9), 141(84), 95(32).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,85 (m) 2 H,

2,4 - 3,0 (m) 4 H,

3,0 - 3,7 (m) 4 H,

4,30 (s) 2 H,

7,2 - 8,4 (m) 12 H, 4 H austauschb. mit D_2O ,

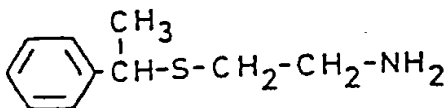
8,86 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 59

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]guanidin

Herstellung der Vorstufe

a) 2-[(1-Phenylethyl)thio]ethylamin



In eine Lösung von 2,3 g (0,1 mol) Natrium in 150 ml Methanol werden unter Begasung mit Stickstoff 5,68 g (50 mmol) Cysteamin-hydrochlorid eingetragen und anschließend 9,25 g (50 mmol) 1-Phenylethylbromid in 30 ml Methanol zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 5proz. Salzsäure gelöst und mit Ether extrahiert. Nach Alkalisieren mit 15proz. Natronlauge wird die wäßrige Phase mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak.

eingedampft. Es bleiben 6,65 g (73 %) Öl zurück, das für weitere Umsetzungen rein genug ist. Sdp. 77-79 °C/0,25 mm.

$C_{10}H_{15}NS$ (181,3)

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

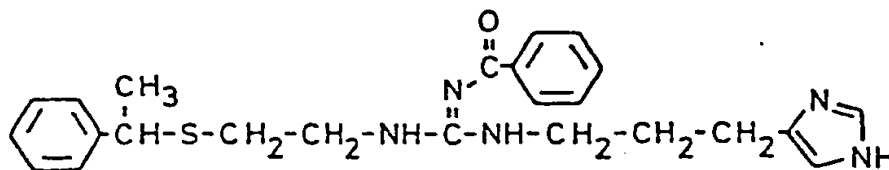
δ = 1,58 (d) 3 H,
2,43 (m) 2 H, .
2,74 (t) 2 H,
3,97 (q) 1 H,
7,2 - 7,4 (m) 5 H, ppm.

Das Hydrochlorid schmilzt nach Umkristallisation aus Ethanol/Ether bei 135-136 °C

$C_{10}H_{15}NS \cdot HCl$ (217,8)

Ber.: C 55,16 H 7,41 N 6,43
Gef.: C 55,24 H 7,62 N 6,38

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 aus 0,91 g (5 mmol) 2-[(1-Phenylethyl)thio]ethylamin.

Ausb.: 1,6 g (73 %); Schmp. 128-130 °C (Ethylacetat).

$C_{24}H_{29}N_5OS$ (435,6)

Ber.: C 66,18 H 6,71 N 16,08
Gef.: C 65,99 H 6,73 N 15,88

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 435(M^+ , 1), 109(23), 105(100), 95(24), 77(69).

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,56 (d) 3 H,
1,91 (m) 2 H,
2,55 - 2,75 (m) 4 H,
3,37 (m) 2 H,
3,60 (m) 2 H,

4.03 (q) 1 H,
6,75 (s) 1 H,
7,1 - 7,5 (m) 9 H,
8,20 (m) 2 H, ppm.

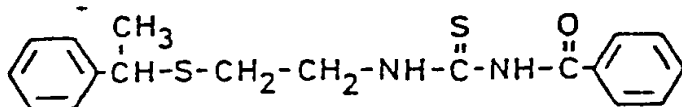
Beispiel 6C

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]guanidin

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 55 ausgehend von 1,81 g (10 mmol) 2-[(1-Phenylethyl)thio]ethylamin (Beispiel 59 a).

Vorstufen

a) N-Benzoyl-N'-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]thioharnstoff



Ausb.: 3,13 g (91 %); Schmp. 72-73 °C (Ether/Petrolether).

C₁₈H₂₀N₂OS₂ (344,5)

Ber.: C 62,76 H 5,85 N 8,13

Gef.: C 62,57 H 5,89 N 7,95

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 344(M⁺, 1), 239(100), 105(96).

¹H-NMR-Daten:

(CDCl₃, TMS als
interner Standard)

δ = 1,61 (d) 3 H,

2,66 (t) 2 H,

3,78 (dt) 2 H,

4,07 (q) 1 H,

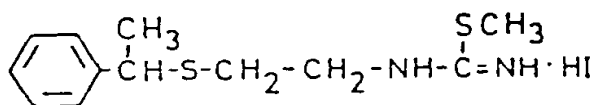
7,15 - 7,7 (m) 8 H,

7,85 (m) 2 H,

8,98 (br.) 1 H, austauschbar mit D₂O,

10,9 (br.) 1 H, austauschbar mit D₂O, ppm

b) S-Methyl-N-{2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl}-isothiuroniumiodid



Aus 2,58 g (7,5 mmol) N-Benzoyl-N'-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]thioharnstoff erhält man 2,44 g (85 %) Öl, das für die weitere Umsetzung rein genug ist.

$C_{12}H_{18}N_2S_2 \cdot HI$ (382,3)

Molmasse(MS): Ber.: 254,09115; Gef.: 254,09119

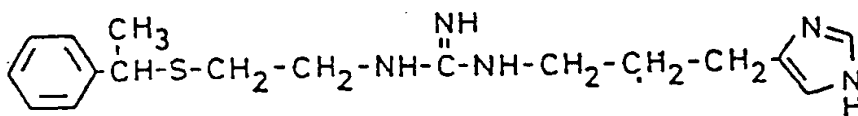
MS: m/z (rel. Int. [%]) = 254(M^+ , 6), 149(100), 128($[HI]^+$, 38), 105(94).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,50 (d) 3 H,
2,4 - 2,7 (m) 2 H,
2,60 (s) 3 H,
3,4 (m) 2 H,
4,11 (q) 1 H,
7,33 (m) 5 H, ppm.

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]guanidin



Aus 1,91 g (5 mmol) S-Methyl-N-{2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl}isothiuroniumiodid erhält man 1,4 g (61 %) des Guanidin-Hydroiodids in Form eines zähen Öls.

$C_{17}H_{25}N_5S \cdot HI$ (459,4)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 332($[M+H]^+$, 43), 109(46), 105(100) (FAB-Methode).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,51 (d) 3 H,
1,78 (m) 2 H,
2,25 - 2,8 (m) 4 H,

2,9 - 3,5 (m) 4 H,

4,11 (q) 1 H,

7,04 (m) 1 H,

7,1 - 7,7 (m) 9 H, 4 H austauschbar mit
D₂O,

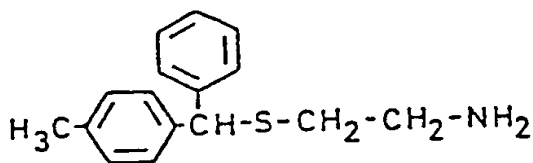
8,11 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 61

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl]
guanidin

Herstellung der Vorstufe

— 2-[(p-Methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethylamin



9,41 g (50 mmol) 4-Methylbenzhydrol und 5,68 g (50 mmol) Cysteamin-hydrochlorid werden in 100 ml Isopropylalkohol unter Zusatz von 10 ml konz. Salzsäure 1 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und 2mal mit Ether ausgeschüttelt. Nach Alkalisieren mit 10proz. Natronlauge wird die wäßrige Phase 2mal mit Ether extrahiert, die etherische Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält 9,4 g (73 %) Öl, das für weitere Umsetzungen rein genug ist.

C₁₆H₁₉NS (257,4)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 257(M⁺, 2), 181(100), 166(38).

¹H-NMR-Daten:

(CDCl₃, TMS als
interner Standard

δ = 2,32 (s) 3 H,

2,51 (t) 2 H,

2,81 (t) 2 H,

5,14 (s) 1 H,

7,0 - 7,45 (m) 9 H, ppm.

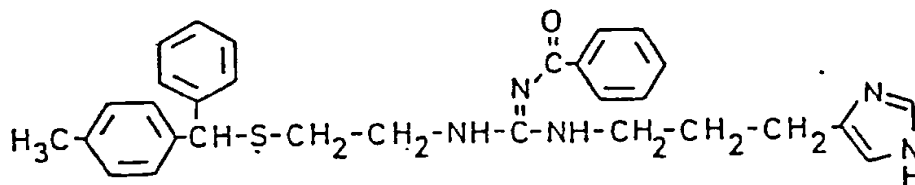
Das Hydrochlorid schmilzt nach Umkristallisation aus Aceton/Ether bei 133-135 °C.

$C_{10}H_{19}NS \cdot HCl$ (293,9)

Ber.: C 65,40 H 6,86 N 4,77

Gef.: C 65,49 H 6,85 N 4,61

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 aus 1,29 g (5 mmol) 2-[(p-Methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethylamin. Nach dem Abdampfen des Pyridins i. Vak. kristallisieren auf Zugabe von Ethanol 1,6 g (63%) farbloser Feststoff, der nach Umkristallisieren aus Ethanol bei 155-156 °C schmilzt.

$C_{30}H_{33}N_5OS$ (511,7)

Ber.: C 70,42 H 6,50 N 13,69

Gef.: C 70,27 H 6,56 N 13,51

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 511(M^+ , 1), 181(81), 166(25), 109(12), 105(100).

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,90 (m) 2 H,
2,29 (s) 3 H,
2,65 (t) 2 H,
2,70 (t) 2 H,
3,35 (br.) 2 H,-
3,65 (br.) 2 H,
5,22 (s) 1 H,
6,73 (s) 1 H,
7,0 - 7,5 (m) 13 H,
8,20 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 62

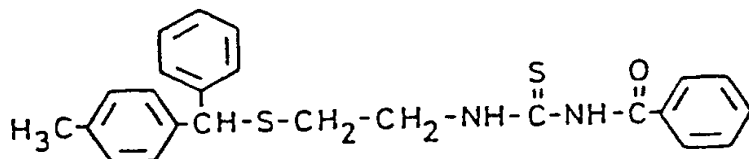
N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl]guanidin

Die Herstellung und Isolierung erfolgt analog Beispiel 55 ausgehend von 2,57 g

(10 mmol) 2-[(p-Methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethylamin

Vorstufen

a) N-Benzoyl-N'-{2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl}thioharnstoff



— Ausb. 3,7 g (88 %); Schmp. 94-95 °C (Ether/Petrolether).

$C_{24}H_{24}N_2OS_2$ (420,6)

Ber.: C 68,54 H 5,75 N 6,66

Gef.: C 68,37 H 5,77 N 6,61

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 239($[M-C_{14}H_{13}]^+$, 90), 181(100), 105(90).

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 2,32 (s) 3 H,

2,75 (t) 2 H,

3,86 (dt) 2 H,

5,28 (s) 1 H,

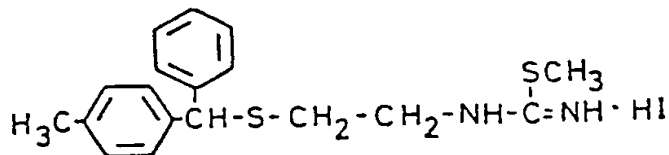
7,0 - 7,7 (m) 12 H,

7,85 (m) 2 H,

9,0 (br.) 1 H, austauschbar mit D_2O ,

10,95 (br.) 1 H, austauschbar mit D_2O , pI

b) S-Methyl-N-{2-[(p-Methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl}isothiuroniumiodid



Aus 3,15 g (7,5 mmol) N-Benzoyl-N'-{2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl}thioharnstoff erhält man 2,85 g (83 %) Isothiuroniumsalz als Öl, das für die weitere Umse

zung rein genug ist.

$C_{18}H_{22}N_2S_2 \cdot HI$ (458,4)

Molmasse (MS): Ber.: 330,12245; Gef.: 330,12217

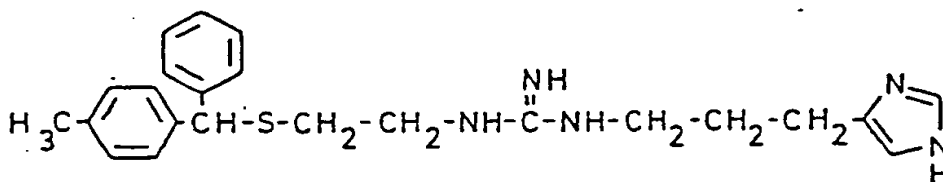
MS: m/z (rel. Int. [%]) = 330(M^+ , 9), 254(5), 181(90), 149(100).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 2,26 (s) 3H,
2,4 - 2,7 (m) 2 H,
2,60 (s) 3 H,
3,50 (m) 2 H,
5,39 (s) 1 H,
7,0 - 7,6 (m) 9 H, ppm.

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{2-[(p-methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl}guanidin



Aus 2,29 g (5 mmol) N-[2-[(p-Methyl- α -phenylbenzyl)thio]ethyl]-S-methyl-isothiouroniumiodid erhält man 1,5 g (56 %) des Guanidin-Hydroiodids in Form eines trockenen Schaumes.

$C_{23}H_{29}N_5S \cdot HI$ (535,5)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 408($[M+H]^+$, 25), 181(100), 109(32) (FAB-Methode).

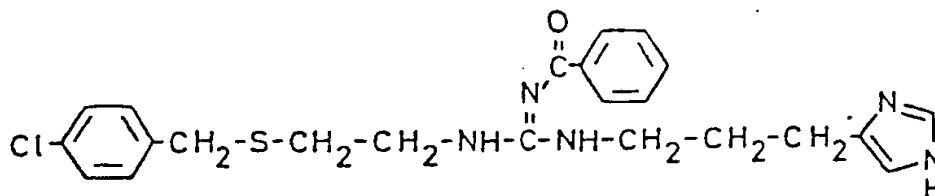
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,77 (m) 2 H, -
2,26 (s) 3 H,
2,3 - 2,7 (m) 4 H,
2,9 - 3,6 (m) 4 H,
5,36 (s) 1 H,
6,91 (m) 1 H,
7,0 - 7,7 (m) 13 H, 4 H austauschbar D_2O
7,84 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 63

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(p-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 ausgehend von 1,01 g (5 mmol) 2-(p-Chlorbenzylthio)ethylamin.

Ausb.: 1,14 g (50 %); Schmp. 128 °C (Acetonitril).

$C_{23}H_{26}ClN_5OS$ (456,0)

Ber.: C 60,58 H 5,75 N 15,36

Gef.: C 60,79 H 5,84 N 15,36

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 455(M^+ , 2), 330(60), 125(95), 105(100), 95(90).

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,93 (m) 2 H,

2,69 (t) 2 H,

2,71 (t) 2 H,

3,2 - 3,7 (m) 4H,

3,73 (s) 2 H,

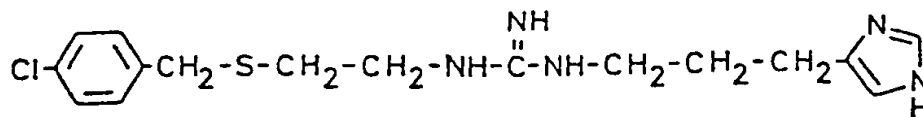
6,82 (s) 1 H,

7,2 - 7,6 (m) 8 H,

8,23 (m) 2 H, ppm...

Beispiel 64

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(p-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58 ausgehend von 0,82 g (1,8 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(p-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin (Beispiel 63).

Ausb.: 0,28 g (37 %) trockener, stark hygroskopischer Schaum.

$C_{16}H_{22}ClN_5S \cdot 2HCl$ (424,8)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 352([M+H]⁺, 100), 125(96), 109(85) (FAB-Methode).

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

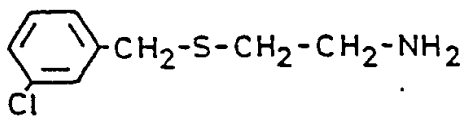
δ = 1,86 (m) 2 H,
2,55 (m) 2 H,
2,78 (m) 2 H,
3,4 - 3,6 (m) 4 H,
3,85 (s) 2 H,
7,39 (m) 4 H,
7,55 (m) 1 H,
7,74 (s) 2 H, austauschbar mit D₂O,
7,95 (t) 1 H, austauschbar mit D₂O,
8,18 (t) 1 H, austauschbar mit D₂O,
9,12 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 65

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(m-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin

Herstellung der Vorstufe

2-(m-Chlorbenzylthio)ethylamin



In eine Lösung aus 2,3 g (0,1 mol) Natrium in 60 ml Ethanol werden 5,68 g (50 mmol) Cysteamin-hydrochlorid eingetragen und anschließend 8,05 g (50 mmol) m-Chlorbenzylchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit 5 N Salzsäure extrahiert. Nach Alkalisieren mit

wäßrigem Ammoniak wird die wäßrige Phase mit Ether ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es bleiben 8,2 g (81 %) Öl zurück, das für weitere Umsetzungen rein genug ist. Sdp. 96-98 °C /0,2 mm.

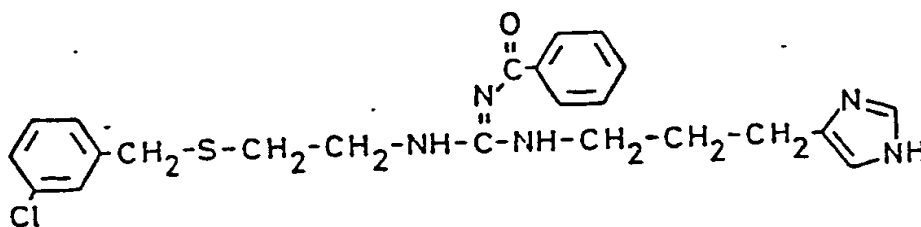
$C_9H_{12}ClNS$ (201,7)

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

$\delta = 2,50$ (m) 2 H,
2,85 (m) 2 H,
3,67 (s) 2 H,
7,1 - 7,4 (m) 4 H, ppm.

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(m-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 ausgehend von 1,01 g (5 mmol) 2-(m-Chlorbenzylthio)ethylamin.

Ausb.: 0,95 g (42 %); Schmp. 122 °C (Acetonitril).

$C_{23}H_{26}ClN_5OS$ (456,0)

Ber.: C 60,58 H 5,75 N 15,36

Gef.: C 60,31 H 5,69 N 15,24

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 455(M^+ , 5), 330(60), 125(90), 105(100), 95(93).

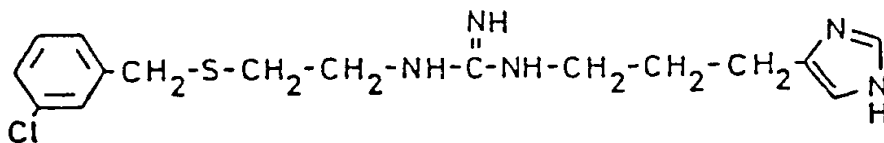
1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

$\delta = 1,95$ (m) 2 H,
2,6 - 2,8 (m) 4 H,
3,2 - 3,6 (m) 4 H,
3,71 (s) 2 H,
6,78 (s) 1 H,
7,1 - 7,55 (m) 8 H,
8,18 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 66

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(m-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58 ausgehend von 0,82 g (1,8 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(m-chlorbenzylthio)ethyl]guanidin (Beispiel 65).

Ausb.: 0,16 g (21 %) trockener, stark hygroskopischer Schaum.

$C_{16}H_{22}ClN_5S \cdot 2HCl$ (424,8)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 352([M+H]⁺, 53), 125(100), 109(70) (FAB-Methode).

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,84 (m) 2 H,

2,54 (t) 2 H,

2,71 (t) 2 H,

3,1 - 3,6 (m) 4 H,

3,82 (s) 2 H,

7,3 - 7,5 (m) 5 H,

7,58 (s) 2 H, austauschbar mit D₂O,

7,69 (t) 1 H, austauschbar mit D₂O,

7,91 (t) 1 H, austauschbar mit D₂O,

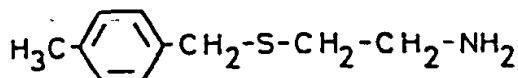
9,00 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 67

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(p-methylbenzylthio)ethyl]guanidin

Herstellung der Vorstufe

2-(p-Methylbenzylthio)ethylamin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 65 ausgehend von 7,03 g (50 mmol) p-Methylbenzylchlorid.

Ausb.: 7,08 g (78 %) Öl, das für weitere Zwecke rein genug ist.

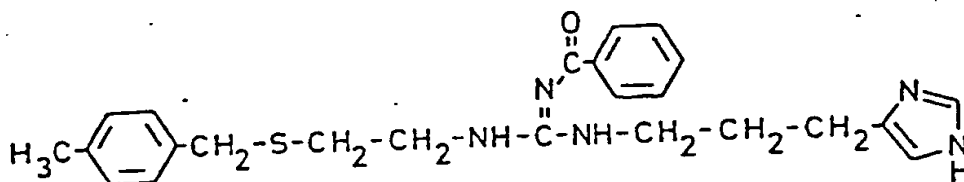
$C_{10}H_{15}NS$ (181,3)

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 2,32 (s) 3 H,
2,53 (t) 2 H,
2,82 (t) 2 H,
3,66 (s) 2 H,
7,1 - 7,3 (m) 4 H, ppm.

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(p-methylbenzylthio)ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 ausgehend von 0,91 g (5 mmol) 2-(p-Methylbenzylthio)ethylamin.

Ausb.: 1,01 g (46 %); Schmp. 155 °C (Acetonitril).

$C_{24}H_{29}N_5OS$ (435,6)

Ber.: C 66,18 H 6,71 N 16,08

Gef.: C 65,90 H 6,77 N 16,07

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 435 (M^+ , 43), 330 (100), 105 (6).

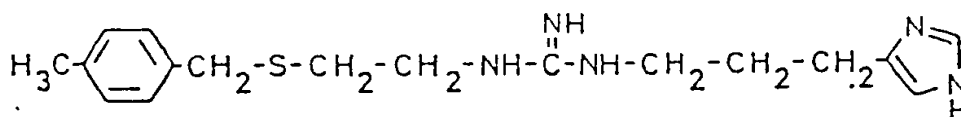
1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,96 (m) 2 H,
2,32 (s) 3 H,
2,65 - 2,8 (m) 4 H,
3,4 (br.) 2 H,
3,7 (br.) 2 H,
3,74 (s) 2 H,
6,78 (s) 1 H,
7,06 - 7,50 (m) 8 H,
8,19 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 68

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(p-methylbenzylthio)ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58 ausgehend von 0,78 g (1,8 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(p-methylbenzylthio)ethyl]guanidin (Beispiel 67).

— Ausbeute: 0,21 g (29 %) trockener, stark hygroskopischer Schaum.

$C_{17}H_{25}N_5S \cdot 2HCl$ (404,4)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 332([M+H]⁺, 26), 109(27), 105(100).

¹H-NMR-Daten:

δ = 1,86 (m) 2 H,

(d₆-DMSO, TMS als

2,28 (s) 3 H,

interner Standard)

2,52 (m) 2 H,

2,72 (t) 2 H,

3,20 (m) 2 H,

3,38 (m) 2 H,

3,77 (s) 2 H,

7,05 – 7,25 (m) 4 H,

7,43 (m) 1 H,

7,58 (s) 2 H, austauschbar mit D₂O,

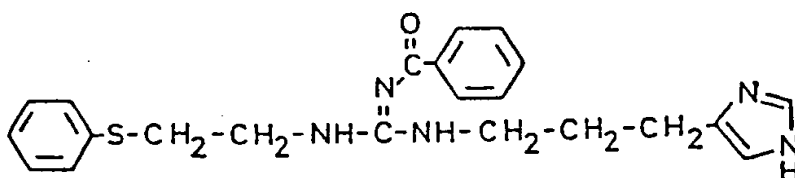
7,74 (t) 1 H, austauschbar mit D₂O,

7,95 (t) 1 H, austauschbar mit D₂O,

8,95 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 69

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(2-phenylthioethyl)guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 aus 0,77 g (5 mmol) 2-Phenylthioethylamin. Nach dem Abdampfen des Pyridins wird der Rückstand durch Rühren mit Ether zur Kristallisation gebracht. Das Rohprodukt wird durch mehrfaches Ausrühren mit Ether von anhaftendem Phenol befreit, durch Auflösen in verdünnter Salzsäure und Alkalisieren mit Ammoniak umgefällt und anschließend aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 1,9 g (93 %); Schmp. 156-158 °C.

$C_{22}H_{25}N_5OS$ (407,5)

Ber.: C 64,84 H 6,18 N 17,18

Gef.: C 64,42 H 6,19 N 16,98

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 407(M^+ , 3), 190(25), 137(13), 124(27), 109(32), 105(100), 95(30), 81(25), 77(57), 58(53), 43(54).

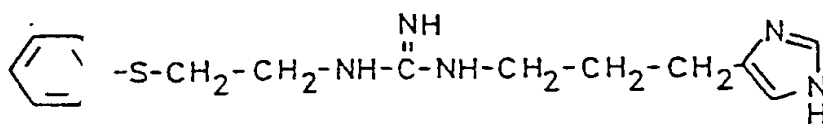
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,83 (m) 2 H,
2,58 (t) 2 H,
2,9 - 3,8 (m) 6 H,
6,77 (s) 1 H,
7,0 - 7,7 (m) 9 H,
8,07 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 70

N-[3-(1-imidazol-4-yl)propyl]-N'-(2-phenylthioethyl)guanidin



0,82 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(2-phenylthioethyl)guanidin werden 7 h in 18proz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt und analog Beispiel 58 aufgearbeitet. Man erhält 0,72 g (96 %) trockenen, hygroskopischen Schaum.

$C_{15}H_{21}N_5S \cdot 2HCl$ (376,4)

Molmasse(MS): Ber. 303,15177; Gef. 303,15214

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 303(M^+ , 10), 178(42), 124(96), 110(100), 109(46), 95(54).

1H -NMR-Daten:

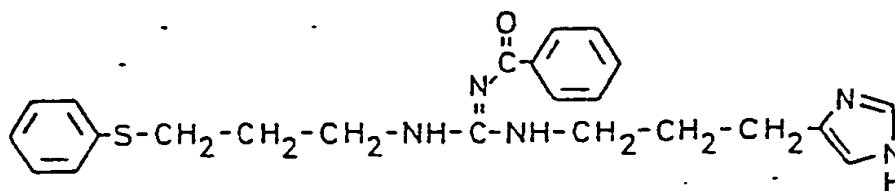
(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,85 (m) 2 H,
2,75 (t) 2 H,
2,9 - 3,7 (m) 6 H,

7,0 - 7,55 (m) 6 H,
 7,61 (s) 2 H, austauschbar mit D₂O
 8,00 (t) 1 H, austauschbar mit D₂O,
 8,16 (t) 1 H, austauschbar mit D₂O,
 8,99 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 71

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[(3-phenylthio)propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 aus 0,84 g (5 mmol) 3-Phenylthiopropylamin.
 Nach dem Abdampfen des Pyridins i. Vak. wird der Rückstand durch Rühren mit Ether zur Kristallisation gebracht. Das Rohprodukt wird mehrfach mit Ether ausgerührt, aus Ethanol/Wasser umgefällt und anschließend aus Ethylacetat umkristallisiert.
 Ausb. 1,86 g (88 %); Schmp. 130-132 °C.

C₂₃H₂₇N₅OS (421,6)

Ber.: C 65,53 H 6,46 N 16,61

Gef.: C 65,27 H 6,49 N 16,59

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 421(M⁺, 1), 109(20), 105(10), 95(30), 58(100).

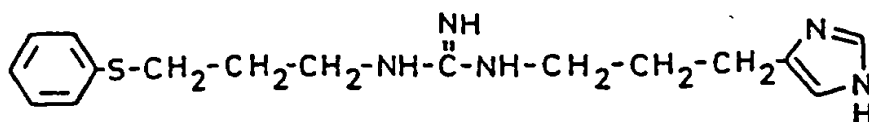
¹H-NMR-Daten:

(CDCl₃, TMS als interner
 Standard)

δ = 1,6 - 2,3 (m) 4 H,
 2,66 (t) 2 H,
 3,09 (t) 2 H,
 3,15 - 3,75 (m) 4 H,
 6,79 (s) 1 H,
 6,9 - 7,6 (m) 9 H,
 8,22 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 72

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-(3-phenylthiopropyl)guanidin



0,84 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3-phenylthiopropyl)guanidin werden 7 h in 10proz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt und analog Beispiel 58 aufgearbeitet. Man erhält 0,71 g (91 %) trockenen, hygroskopischen Schaum.

$C_{16}H_{23}N_5S \cdot 2HCl$ (390,4) Molmasse (MS): Ber. 317,16742; Gef. 317,16675
MS: m/z (rel. Int. [%]) = 317(M^+ , 6), 192(10), 167(87), 109(65), 95(100).

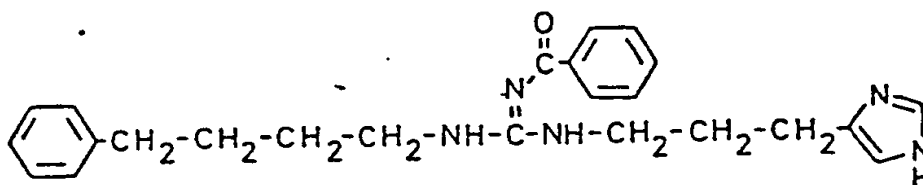
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,5 - 2,2 (m) 4 H,
2,4 - 3,6 (m) 8 H,
7,0 - 7,5 (m) 6 H,
7,61 (s) 2 H, austauschbar mit D_2O ,
7,8 - 8,3 (m) 2 H austauschbar mit D_2O ,
9,00 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 73

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(4-phenylbutyl)guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 ausgehend von 0,75 g (5 mmol) 4-Phenylbutylamin.

Ausb. 1,05 g (52 %); 132 °C (Acetonitril).

$C_{24}H_{29}N_5O$ (403,5)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 403(M^+ , 6), 109(17), 105(100), 95(17), 91(30).

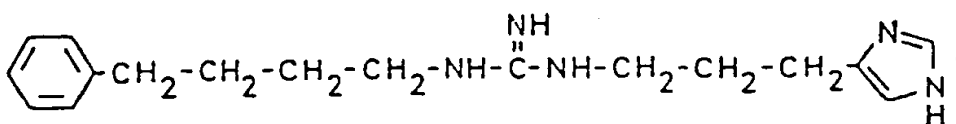
1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,6 - 2,1 (m) 6 H,
2,67 (m) 4 H,
3,1 - 3,8 (m) 4 H,
6,74 (s) 1 H,
7,1 - 7,55 (m) 9 H,
8,19 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 74

N-[(3-Imidazol-4-yl)propyl]-N'-(4-phenylbutyl)guanidin



0,8 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(4-phenylbutyl)guanidin werden 7 h in 45 ml 20proz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt und analog Beispiel 58 aufgearbeitet. Man erhält 0,60 g (81 %) stark hygroskopischen, nicht kristallinen Feststoff.

$C_{17}H_{25}N_5 \cdot 2HCl$ (372,3)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 300($[M+H]^+$, 100), 109(83), 91(88) (FAB-Methode).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,3 - 2,2 (m) 6 H,

2,4 - 2,9 (m) 4 H,

2,9 - 3,6 (m) 4 H,

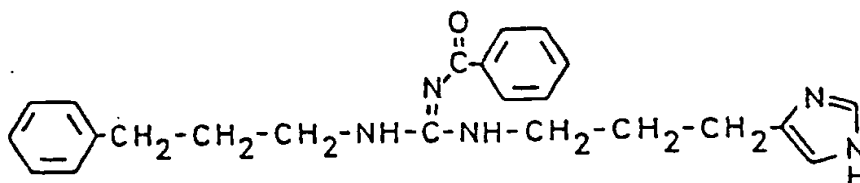
7,0 - 8,4 (m) 10 H, 4 H austauschbar mit

D_2O .

9,00 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 75

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3-phenylpropyl)guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 ausgehend von 0,68 g (5 mmol) 3-Phenylpropylamin.

Ausb.: 1,1 g (56 %); Schmp. 146 °C (Ethylacetat).

$C_{23}H_{27}N_5O$ (389,5)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 389(M^+ , 1), 109(35), 105(100), 91(22), 81(16).

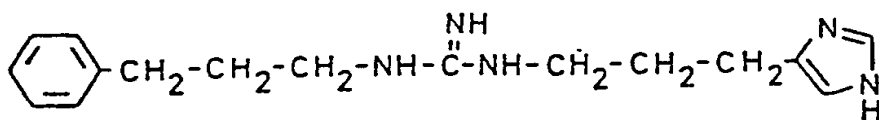
1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,90 (m) 2 H,
2,04 (tt) 2 H,
2,68 (t) 2 H,
2,77 (t) 2 H,
3,1 - 3,7 (m) 4 H,
6,76 (s) 1 H,
7,1 - 7,55 (m) 9 H,
8,18 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 76

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-(3-phenylpropyl)guanidin



0,73 g (1,9 mmol) N-Benzoyl-N'-[(3-imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3-phenylpropyl)guanidin werden in 45 ml 20proz. Salzsäure 7 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 58.

Ausb. 0,53 g (78 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{16}H_{23}N_5 \cdot 2HCl$ (358,3)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 286($[M+H]^+$, 100), 109(86), 91(70) (FAB-Methode).

1H -NMR-Daten:

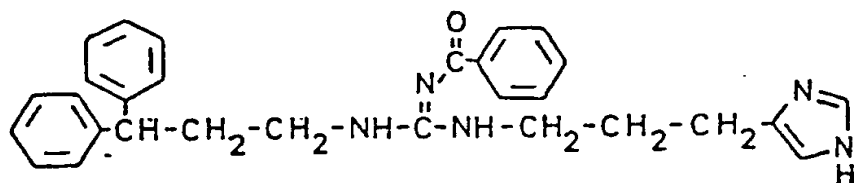
(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,78 (m) 2 H,
1,86 (m) 2 H,
2,65 (t) 2 H,
2,74 (t) 2 H,
3,20 (m) 4 H,
7,15 - 7,4 (m) 5 H,
7,50 (m) 1 H,

7,65 (s) 2 H, austauschbar mit D₂O,
8,0 - 8,2 (m) 2 H, austauschbar mit D₂O,
9,07 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 77

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3,3-diphenylpropyl)guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 ausgehend von 1,06 g (5 mmol) 3,3-Diphenylpropylamin in Acetonitril als Lösungsmittel.
Ausb.: 1,2 g (52 %); Schmp. 148-149 °C (Ethylacetat).

C₂₉H₃₁N₅O (465,6)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 465(M⁺, 1), 167(11), 109(18), 105(100), 95(13).

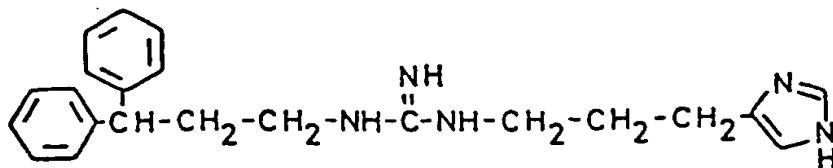
¹H-NMR-Daten:

(CDCl₃, TMS als
interner Standard)

δ = 1,86 (m) 2 H,
2,44 (dt) 2 H,
2,64 (m) 2 H,
3,3 (br.) 2 H,
3,6 (br.) 2 H,
4,06 (t) 1 H,
6,72 (s) 1 H,
7,15 - 7,55 (m) 14 H,
8,14 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 78

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-(3,3-diphenylpropyl)guanidin



0,84 g (1,8 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3,3-diphenylpropyl)guanidin werden in 45 ml 20proz. Salzsäure 7 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 58.

Ausb.: 0,67 g (86 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{22}H_{27}N_5 \cdot 2HCl$ (434,4)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 362($[M+H]^+$, 84), 167(54), 107(100), 91(60) (FAB-Methode).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS

als interner Standard)

δ = 1,81 (m) 2 H,

2,27 (dt) 2 H,

2,68 (t) 2 H,

3,02 (m) 2 H,

3,16 (m) 2 H,

4,10 (t) 1 H,

7,15 - 7,6 (m) 13 H, 2 H, austauschbar-m

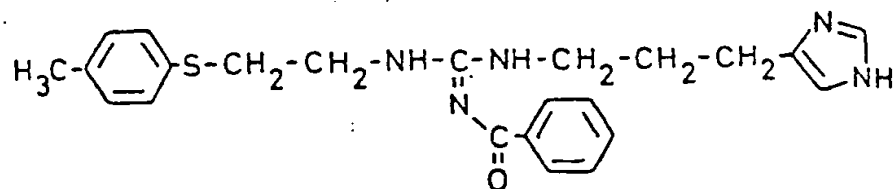
D_2O ,

7,80 (m) 2 H, austauschbar mit D_2O ,

8,99 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 79

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(4-methylphenyl)thio]ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 aus 0,84 g (5 mmol) 2-[(4-Methylphenyl)thio]ethylamin

Ausb.: 1,5 g (71 %); Schmp. 151 °C (Ethylacetat).

$C_{23}H_{27}N_5OS$ (421,6)

Ber.: C 65,53 H 6,46 N 16,61

Gef.: C 65,63 H 6,58 N 16,64

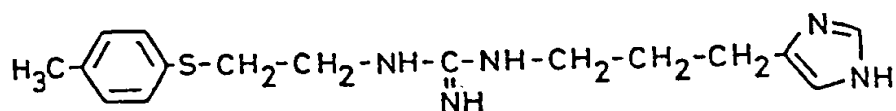
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,85 (m) 2H,
2,27 (s) 3H,
2,57 (t) 2H,
3,14 (t) 2H,
3,25 (br.) 2H,
3,60 (br.) 2H,
6,81 (s) 1H,
7,13 (d) 2H,
7,3 - 7,55 (m) 5H,
7,56 (s) 1H,
8,00 (m) 2H, ppm.

Beispiel 80

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(4-methylphenyl)thio]ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58 aus 0,84 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(4-methylphenyl)thio]ethyl]guanidin.

Ausb.: 0,72 g (92 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{16}H_{23}N_5S \cdot 2HCl$ (390,4)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 318 ($[M+H]^+$, 93), 151 (63), 123 (100), 100 (21), 109 (67), 91 (17).

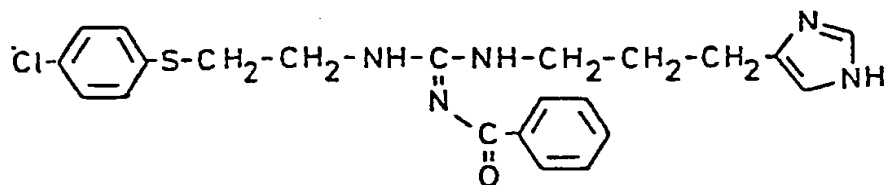
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,86 (m) 2H,
2,27 (s) 3H,
2,73 (t) 2H,
3,11 (t) 2H,
3,20 (dt) 2H,
3,38 (dt) 2H,
7,15 (d) 2H,
7,31 (d) 2H,
7,48 (s) 1H,
7,67 (s) 2H, austauschbar mit D_2O
7,95 (t) 1H, austauschbar mit D_2O
8,11 (t) 1H, austauschbar mit D_2O
9,06 (s) 1H,
14,8 (br.) 2H, austauschbar mit D_2O , ppm.

Beispiel 81

N-Benzoyl-N'-{2-[(4-chlorphenyl)thio]ethyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54, ausgehend von 0,94 g (5 mmol) 2-[(4-Chlorphenyl)thio]ethylamin.

Ausb.: 1,6 g (72 %); Schmp. 152 °C (Ethylacetat).

$C_{22}H_{24}ClN_5OS$ (442,0)

Ber.: C 59,79 H 5,47 N 15,84

Gef.: C 59,68 H 5,48 N 15,88

1H -NMR-Daten:

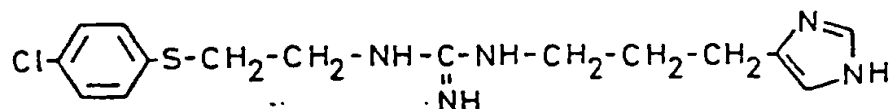
(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,86 (m) 2H,
2,58 (t) 2H,
3,21 (t) 2H,

3,3 - 3,75 (m) 4H,
 6,81 (s) 1H,
 7,25 - 7,5 (m) 7H,
 7,56 (s) 1H,
 7,99 (m) 2H, ppm.

Beispiel 82

N-{2-[(4-Chlorphenyl)thio]ethyl}-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58 aus 0,88 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-{2-[(4-chlorphenyl)thio]ethyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin.

Ausb.: 0,76 g (93 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{15}H_{20}ClN_5S \cdot 2HCl$ (410,8)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 338 ($[M+H]^+$, 100), 171 (29), 143 (36), 109 (71).

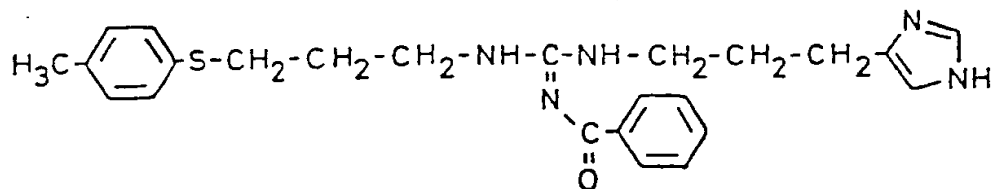
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
 interner Standard)

δ = 1,82 (m) 2H,
 2,69 (t) 2H,
 3,14 (t) 2H,
 3,25 - 3,6 (m) 4H,
 7,40 (m) 4H,
 7,46 (s) 1H,
 7,59 (s) 2H, austauschbar mit D_2O
 7,83 (t) 1H, austauschbar mit D_2O
 7,98 (t) 1H, austauschbar mit D_2O
 9,03 (s) 1H,
 14,8 (br.) 2H, austauschbar mit D_2O , ppm.

Beispiel 83

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-[(4-methylphenyl)thio]propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54, ausgehend von 0,91 g (5 mmol) 3-[(4-Methylphenyl)thio]propylamin.

Ausb.: 1,4 g (64%); Schmp. 141 °C (Ethylacetat).

C₂₄H₂₉N₅OS (435,6)

Ber.: C 66,18 H 6,71 N 16,08

Gef.: C 66,37 H 6,80 N 16,11

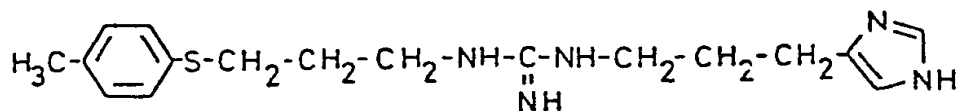
¹H-NMR-Daten:

(CDCl₃, TMS als
interner Standard)

δ = 1,87 (m) 2H,
1,97 (m) 2H,
2,29 (s) 3H,
2,63 (t) 2H,
2,97 (t) 2H,
3,45 (br.) 2H,
3,65 (br.) 2H,
6,72 (s) 1H,
7,06 (d) 2H,
7,23 (d) 2H,
7,35 - 7,55 (m) 4H,
8,18 (m) 2H, ppm.

Beispiel 84

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-[(4-methylphenyl)thio]propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58 aus 0,87 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-[(4-methylphenyl)thio]propyl]guanidin. Der zunächst erhaltene hygroskopische feste Schaum kristallisiert beim Verreiben mit Aceton.
Ausb.: 0,74 g (91 %), Schmp. 152 °C.

$C_{17}H_{25}N_5S \cdot 2HCl$ (404,4)

Ber.: C 50,49 H 6,73 N 17,32

Gef.: C 50,29 H 6,86 N 17,10

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 332 ($[M+H]^+$, 100), 165 (13), 151 (10), 137 (37), 123 (30), 109 (80), 100 (30), 91 (13).

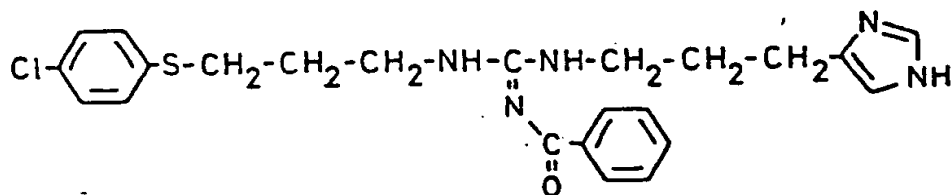
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,73 (m) 2H,
1,84 (m) 2H,
2,26 (s) 3H,
2,72 (t) 2H,
2,99 (t) 2H,
3,20 (dt) 2H,
3,28 (dt), 2H,
7,14 (d) 2H,
7,26 (d) 2H,
7,48 (s) 1H,
7,62 (s) 2H, austauschbar mit D_2O
7,98 (t) 1H, austauschbar mit D_2O
8,04 (t) 1H, austauschbar mit D_2O
9,05 (s) 1H,
14,6 (br.) 2H, austauschbar mit D_2O , ppm.

Beispiel 85

N-Benzoyl-N'-[3-[(4-chlorphenyl)thio]propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 ausgehend von 1,01 g (5 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)thio]propylamin.

Ausb.: 1,5 g (66 %); Schmp. 140 °C (Ethylacetat).

$C_{23}H_{26}ClN_5OS$ (456,0)

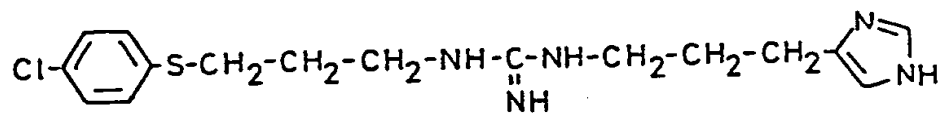
Ber.: C 60,58 H 5,75 N 15,36

Gef.: C 60,51 H 5,78 N 15,29

 1H -NMR-Daten:(CDCl₃, TMS als
interner Standard)

δ = 1,88 (m) 2H,
 1,98 (m) 2H,
 2,64 (t) 2H,
 2,98 (t) 2H,
 3,45 (br.) 2H,
 3,65 (br.) 2H,
 6,73 (s) 1H,
 7,20 (s) 4H,
 7,35 - 7,55 (m) 4H,
 8,18 (m) 2H, ppm.

Beispiel 86

 $N\text{-}\{3\text{-}[(4\text{-Chlorphenyl})\text{thio}]\text{propyl}\}\text{-}N'\text{-}[3\text{-(imidazol-4-yl)propyl}]\text{guanidin}$


Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58 aus 0,91 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-{3-[(4-Chlorphenyl)thio]propyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin. Der zunächst erhaltene hygroskopische Schaum kristallisiert beim Verreiben mit Aceton.

Ausb.: 0,75 g (88 %): Schmp. 153 °C.

 $C_{16}H_{22}ClN_5S \cdot 2HCl$ (424,8)

Ber.: C 45,24 H 5,69 N 16,49

Gef.: C 44,98 H 5,79 N 16,19

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 352 ([M+H]⁺, 54), 185 (10), 157 (15), 143 (12), 109 (100), 100 (37).

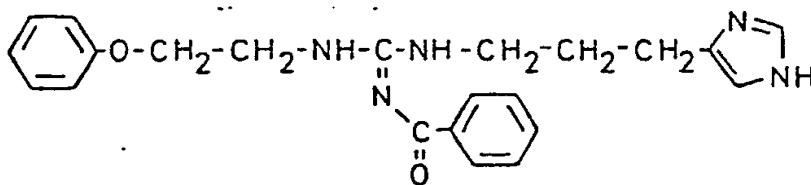
 1H -NMR-Daten:(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,76 (m) 2H,
 1,84 (m) 2H,
 2,72 (t) 2H,
 3,05 (t) 2H,
 3,19 (dt) 2H,
 3,28 (dt) 2H,
 7,38 (s) 4H,

7,48 (s) 1H,
 7,59 (s) 2H, austauschbar mit D₂O
 7,95 (t) 1H, austauschbar mit D₂O
 8,00 (t) 1H, austauschbar mit D₂O
 9,04 (s) 1H,
 14,6 (br.) 2H, austauschbar mit D₂O,
 ppm.

Beispiel 87

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(2-phenoxyethyl)guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54 aus 0,69 g (5 mmol) 2-Phenoxyethylamin.
 Ausb.: 1,1 g (56 %); Schmp. 144 °C (Ethylacetat).

C₂₂H₂₅N₅O₂ (391,5)

Ber.: C 67,50 H 6,44 N 17,89

Gef.: C 67,33 H 6,40 N 17,86

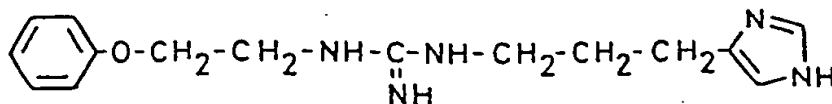
¹H-NMR-Daten:

(CDCl₃, TMS als
 interner Standard)

δ = 1,92 (m) 2H,
 2,66 (t) 2H,
 3,25 - 4,1 (m) 4H,
 4,19 (t) 2H,
 6,73 (s) 1H,
 6,8 - 7,05 (m) 3H,
 7,2 - 7,5 (m) 6H,
 8,19 (m) 2H, ppm.

Beispiel 88

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-(2-phenoxyethyl)guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58 aus 0,8 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(2-phenoxyethyl)guanidin.

Ausb.: 0,66 g (90 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{15}H_{21}N_5O \cdot 2HCl$ (360,3)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 288 ($[M+H]^+$, 100), 180 (5), 151 (5), 109 (77), 100 (16).

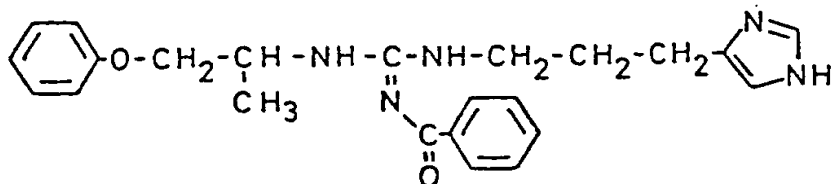
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,86 (m) 2H,
2,73 (t) 2H,
3,22 (dt) 2H,
3,61 (dt) 2H,
4,07 (t) 2H,
6,9 - 7,05 (m) 3H,
7,47 (m) 2H,
7,47 (s) 1H,
7,72 (s) 2H, austauschbar mit D_2O
7,95 (t) 1H, austauschbar mit D_2O
8,16 (t) 1H, austauschbar mit D_2O
9,05 (s) 1H,
14,6 (br.) 2H, austauschbar mit D_2O ,
ppm.

Beispiel 89

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(1-methyl-2-phenoxyethyl)guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54, ausgehend von 0,76 g (5 mmol) 1-Methyl-2-phenoxyethylamin.

Ausb.: 1,2 g (59 %); Schmp. 122 °C (Ethylacetat/Ether).

$C_{23}H_{27}N_5O_2$ (405,5)

Ber.: C 68,13 H 6,71 N 17,27

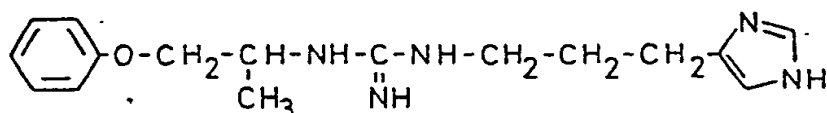
Gef.: C 67,99 H 6,72 N 17,23

^1H -NMR-Daten:
(CDCl_3 , TMS als
interner Standard)

$\delta = 1,43$ (d) 3H,
1,91 (m) 2H,
2,66 (t) 2H,
3,50 (dt) 2H,
4,03 (d) 2H,
4,5 (br.) 1H,
6,72 (s) 1H,
6,8 - 7,05 (m) 3H,
7,2 - 7,5 (m) 6H,
8,18 (m) 2H, ppm.

Beispiel 90

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-(1-methyl-2-phenoxyethyl)guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58 aus 0,81 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(1-methyl-2-phenoxyethyl)guanidin.

Ausb.: 0,68 g (91 %) hygroskopischer nicht kristalliner Feststoff.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ (374,3)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 302 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 93), 194 (9), 151 (9), 135 (7), 126 (20), 109 (100).

^1H -NMR-Daten:
(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

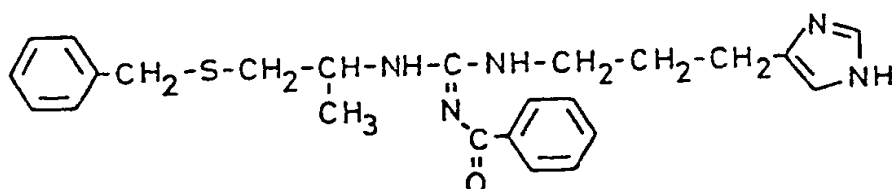
$\delta = 1,23$ (d) 3H,
1,85 (m) 2H,
2,72 (t) 2H,
3,22 (dt) 2H,
3,96 (d) 2H,
4,17 (m) 1H,
6,9 - 7,05 (m) 3H,
7,29 (m) 2H,
7,47 (s) 1H,
7,70 (s) 2H, austauschbar mit D_2O
7,88 (d) 1H, austauschbar mit D_2O
8,11 (t) 1H, austauschbar mit D_2O

9,05 (s) 1H,

14,6 (br.) 2H, austauschbar mit D₂O,
ppm.

Beispiel 91

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(1-methyl-2-benzylthioethyl)guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 54, ausgehend von 0,91 g (5 mmol) 1-Methyl-2-benzylthioethylamin.

Ausb.: 1,3 g (60 %) zähes Öl.

C₂₄H₂₉N₅O₅ (435,6)

Ber.: C 66,18 H 6,71 N 16,08

Gef.: C 66,01 H 6,88 N 15,71

¹H-NMR-Daten:(CDCl₃, TMS als
interner Standard)

δ = 1,31 (d) 3H,

1,89 (m) 2H,

2,65 (m) 4H,

3,2 - 3,8 (m) 3H,

3,73 (s) 2H,

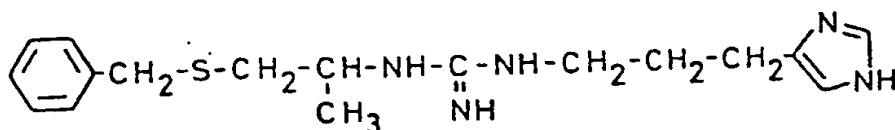
6,72 (s) 1H,

7,15 - 7,55 (m) 9H,

8,19 (m) 2H, ppm.

Beispiel 92

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-(1-methyl-2-benzylthioethyl)guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58 aus 0,87 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-imidazol-4-yl)propyl]-N''-(1-methyl-2-benzylthioethyl)guanidin.

Ausb.: 0,69 g (85 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{17}H_{25}N_5S \cdot 2HCl$ (404,4)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 332 ($[M+H]^+$, 22), 109 (42), 91 (100).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

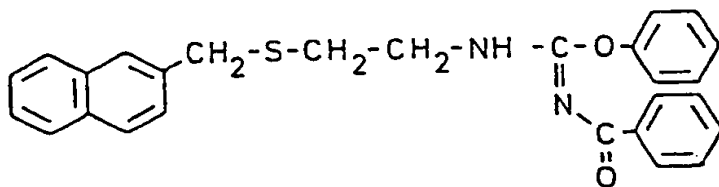
δ = 1,17 (d) 3H,
1,87 (m) 2H,
2,5 - 2,9 (m) 4H,
3,22 (dt) 2H,
3,82 (s) 2H,
4,04 (m) 1H,
7,2 - 7,6 (m) 6H,
7,68 (s) 2H, austauschbar mit D_2O
7,78 (d) 1H, austauschbar mit D_2O
8,08 (m) 1H, austauschbar mit D_2O
9,05 (s) 1H,
14,6 (br.) 2H, austauschbar mit D_2O ,
ppm.

Beispiel 93

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-{2-[(naphth-2-yl)methylthio]ethyl}guanidin

Herstellung der Vorstufe

N-Benzoyl-N'-{2-[(naphth-2-yl)methylthio]ethyl}-O-phenyl-isoharnstoff



1,63 g (7,5 mmol) 2-[(Naphth-2-yl)methylthio]ethylamin werden mit 2,38 g (7,5 mmol) N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat in 30 ml Methylenchlorid 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol/Ether kristallisiert.

Ausb.: 3,07 g (93 %); Schmp. 123 °C.

0199845

 $C_{27}H_{24}N_2O_2S$ (440,6)

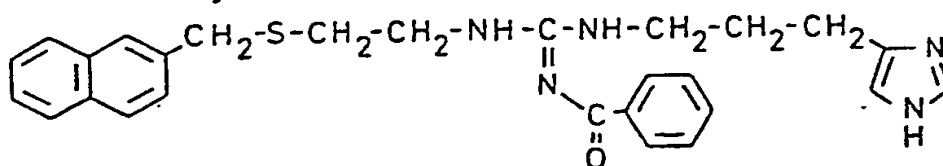
Ber.: C 73,61 H 5,49 N 6,36

Gef.: C 73,78 H 5,58 N 6,40

1H -NMR-Daten:
($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 2,73 (t) 2H,
3,67 (dt) 2H,
3,96 (s) 2H,
7,09 (m) 2H,
7,25 - 8,0 (m) 15H,
10,35 (t) 1H, austauschbar mit D_2O , ppm.

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(naphth-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin



2,2 g (5 mmol) N-Benzoyl-N'-[2-[(naphth-2-yl)methylthio]ethyl]-O-phenyl-isoharnstoff werden mit 0,69 g (5,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin 1 h in 40 ml Pyridin unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsansatz wird analog Beispiel 54 aufgearbeitet. Der beim Einengen des Methylenchloridextraktes ausfallende Feststoff wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausb.: 1,6 g (77 %); Schmp. 137 °C.

 $C_{27}H_{29}N_5OS$ (471,6)

Ber.: C 68,76 H 6,20 N 14,85

Gef.: C 68,61 H 6,22 N 14,75

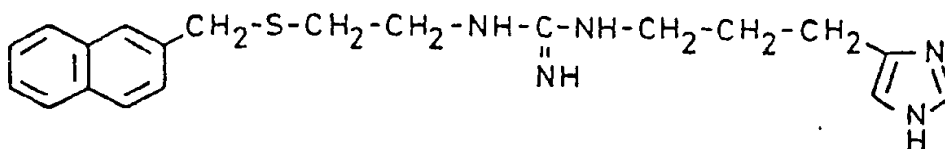
1H -NMR-Daten:
($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,86 (m) 2H,
2,62 (t) 2H,
2,71 (t) 2H,
3,34 (br.) 2H,
3,70 (br.) 2H,
3,91 (s) 2H,
6,71 (s) 1H,
7,3 - 7,55 (m) 7H,
7,6 - 7,85 (m) 4H,
8,21 (m) 2H, ppm.



Beispiel 94

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(naphth-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58 aus 0,94 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(naphth-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin.

Ausb.: 0,77 g (87 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{20}H_{25}N_5S \cdot 2HCl$ (440,4)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 368 ($[M+H]^+$, 26), 141 (100), 109 (51), 100 (15).

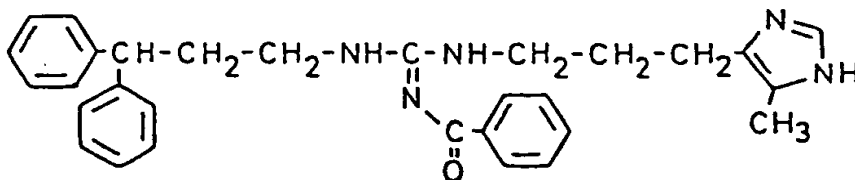
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,85 (m) 2H,
2,55 (t) 2H,
2,72 (t) 2H,
3,20 (dt) 2H,
3,43 (dt) 2H,
3,99 (s) 2H,
7,45 - 7,55 (m) 4H,
7,67 (s) 2H, austauschbar mit D_2O
7,85 - 8,0 (m) 5H, 1H austauschbar mit
 D_2O
8,09 (t) 1H, austauschbar mit D_2O
9,05 (s) 1H,
14,6 (br.) 2H, austauschbar mit D_2O ,
ppm.

Beispiel 95

N-Benzoyl-N'-[3-(5-methylimidazol-4-yl)propyl]-N''-(3,3-diphenylpropyl)guanidin



1,06 g (5 mmol) 3,3-Diphenylpropylamin und 1,59 g (5 mmol) N-Benzoyl-diphenylimido=carbonat werden in 20 ml Methylenchlorid 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 30 ml Pyridin aufgenommen und unter Zusatz von 0,77 g (5,5 mmol) 3-(5-Methylimidazol-4-yl)propylamin 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Isolierung und Reinigung des Reaktionsproduktes erfolgt analog Beispiel 54.

Ausb.: 1,1 g (46 %) trockener Schaum.

$C_{30}H_{33}N_5O$ (479,6)

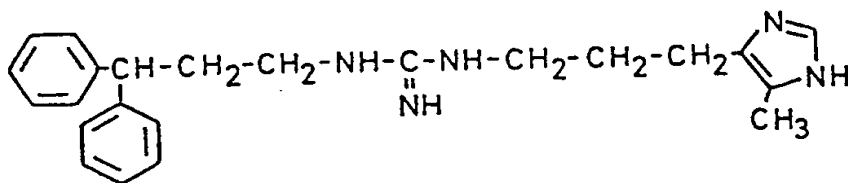
MS: m/z (rel. Int. [%]) = 479 (M^+ , 12), 312 (8), 167 (12), 109 (27) 105 (100), 95 (17), 77 (45).

1H -NMR-Daten:
($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,83 (m) 2H,
2,12 (s) 3H,
2,2 - 2,8 (m) 4H,
3,0 - 3,6 (m) 4H,
4,08 (t) 1H,
6,9 - 7,6 (m) 14H,
8,13 (m) 2H, ppm.

Beispiel 96

N-[3-(5-Methylimidazol-4-yl)propyl]-N'-(3,3-diphenylpropyl)guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58 aus 0,77 g (1,5 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(5-methylimidazol-4-yl)propyl]-N''-(3,3-diphenylpropyl)guanidin.

Ausb.: 0,57 g (85 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{23}H_{29}N_5 \cdot 2HCl$ (448,4)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 376 ($[M+H]^+$, 100), 254 (14), 208 (4), 167 (26), 123 (76), 100 (30), 91 (28).

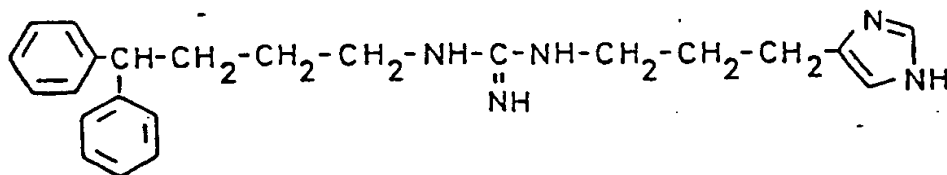
1H -NMR-Daten:
(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,80 (m) 2H,
2,22 (s) 3H,
2,05 - 2,9 (m) 4H,

2,9 - 3,5 (m) 4H,
 4,16 (t) 1H,
 7,1 - 7,4 (m) 10H,
 7,51 (s) 2H, austauschbar mit D₂O
 7,98 (m) 2H, austauschbar mit D₂O
 8,90 (s) 1H,
 14,6 (br.) 2H, austauschbar mit D₂O, ppm.

Beispiel 97

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-(4,4-diphenylbutyl)guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58, ausgehend von 0,96 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(4,4-diphenylbutyl)guanidin.

Ausb.: 0,76 g (85 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

C₂₃H₂₉N₅ · 2HCl (448,4)

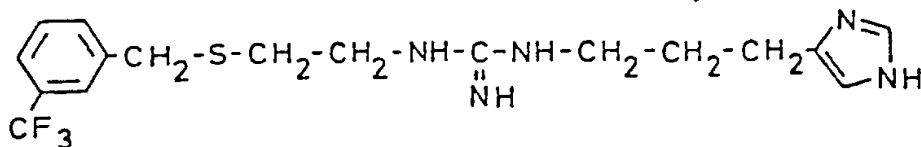
¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
 interner Standard)

δ = 1,3 - 2,1 (m) 4H,
 2,2 (m) 2H,
 2,73 (t) 2H,
 2,9 - 3,5 (m) 4H,
 4,08 (t) 1H,
 7,15 - 7,6 (m) 13H, 2H austauschbar mit
 D₂O
 7,7 - 8,1 (m) 2H, austauschbar mit D₂O
 9,5 (s) 1H,
 14,6 (br.) 2H, austauschbar mit D₂O,
 ppm.

Beispiel 98

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{2-[(3-trifluormethylphenyl)methylthio]ethyl}guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58, ausgehend von 0,59 g (1,4 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-{2-[(3-trifluormethylphenyl)methylthio]ethyl}guanidin

Ausb.: 0,59 g (92 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{17}H_{22}F_3N_5S \cdot 2HCl$ (458,4)

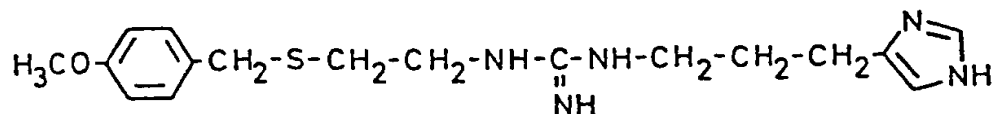
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,85 (m) 2H,
2,59 (t) 2H,
2,73 (t) 2H,
3,1 - 3,6 (m) 4H,
3,92 (s) 2H,
7,4 - 8,1 (m) 9H, 4H austauschbar mit
 D_2O
9,05 (s) 1H,
14,6 (br.) 2H, austauschbar mit D_2O ,
ppm.

Beispiel 99

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{2-[(4-methoxyphenyl)methylthio]ethyl}guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 58, ausgehend von 0,54 g (1,2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-{2-[(4-methoxyphenyl)methylthio]ethyl}guanidin.

Ausb.: 0,11 g (22 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{17}H_{25}N_5OS \cdot 2HCl$ (420,4)

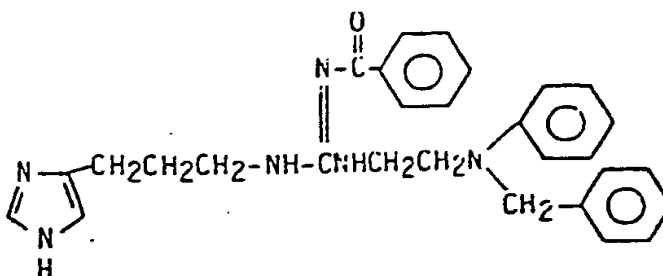
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

$\delta = 1,83$ (m) 2H,
2,59 (t) 2H,
2,73 (t) 2H,
3,1 - 3,6 (m) 4H,
3,7 (s) 5H,
6,88 (d) 2H,
7,29 (d) 2H,
7,43 (s) 1H,
7,6 (s) 2H, austauschbar mit D_2O
7,7 - 8,0 (m) 2H, austauschbar mit D_2O
9,05 (s) 1H,
14,6 (br.) 2H, austauschbar mit D_2O ,
ppm.

Beispiel 100

N¹-Benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-N³-[2-(N-benzyl-N-phenylamino)ethyl]-guanidin



Eine Mischung von 3.48 g (10 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-O-phenyl-isoharnstoff und 2.26 g (10 mmol) N-Benzyl-N-phenyl-ethylen-diamin in 50 ml Ethanol wird 17 h unter Rückfluß gekocht. Der nach Einrotieren erhaltene Rückstand wird mit Essigester/Ethanol (80:20) an Kieselgel chromatographiert. Die Hauptfraktion ergibt nach Eindampfen 3,14 g (65 %) N¹-Benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-N³-[2-(N-benzyl-N-phenyl-amino)ethyl]guanidin als farblosen Feststoff. Nach Umkristallisieren aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 148,1 - 149,5° C.

C₂₉H₃₂N₆O (480,62)

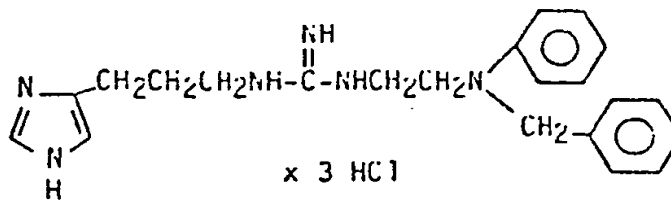
¹H-NMR-Daten:

(CD₃CO, TMS als
interner Standard)

δ = 1.88 (m) 2 H,
2.63 (t) 2 H,
3.20 (t) 2 H,
3.58 - 3.72 (m) 4 H,
4.59 (s) 2 H,
4.8 (breit) 3 H, austauschbar mit
D₂O
6.50 - 7.58 (m) 15 H,
8.04 - 8.21 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 101

N¹-[3-(4-Imidazolyl)propyl]-N²-[2-(N-benzyl-N-phenylamino)-ethyl]-guanidin-trihydrochlorid



874

1.60 g (3.3 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-N³-[2-(N-benzyl-N-phenylamino)ethyl]-guanidin (Beispiel 100) werden in 30 ml konz. Salzsäure 14 h gekocht. Nach Abkühlen wird auf ein Drittel eingengt und die erhaltene wäßrige Lösung dreimal mit 30 ml Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird dann filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zweimal mit 20 ml Ethanol aufgenommen und wiederum eingedampft. Der danach verbleibende Rückstand wird aus abs. Ethanol umkristallisiert. Man erhält 0.92 g (57 %) der Titelverbindung als farblosen, hygroskopischen Feststoff.

C₂₂H₃₁Cl₃N₆ (485.69)

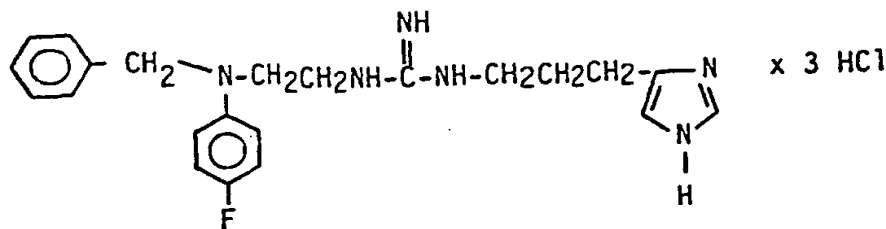
875

¹H-NMR-Daten:
(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1.79 - 2.20 (m) 2 H,
2.88 (t) 2 H,
3.32 (t) 2 H,
3.60 (m) 2 H,
4.13 (t) 2 H,
4.83 (s) 2 H,
4.9 (breit) 7 H, austauschbar mit
D₂O,
7.28 - 7.90 (m) 11 H,
9.02 (s) 1 H, ppm.

Beispiel 102

N1-[3-(4-Imidazolyl)propyl]-N2-[2-(N-benzyl-N-(4-fluor-phenyl)amino)ethyl]-guanidin-trihydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 101.

C₂₂H₃₀Cl₃FN₆ (503,88)

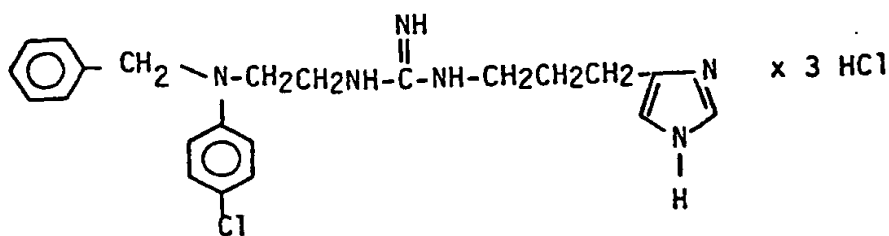
¹H-NMR-Daten:

(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1,80 - 2,21 (m) 2 H,
2,88 (t) 2 H,
3,30 (t) 2 H,
3,59 (m) 2 H,
4,12 (t) 2 H,
4,83 (s) 2 H,
4,9 (breit) 7 H,
7,14 - 7,86 (m) 10 H,
9,01 (s) 1 H ppm.

Beispiel 103

N1-[3-(4-Imidazolyl)propyl]-N2-[2-(N-benzyl-N-(4-chlorphenyl)amino)ethyl]-guanidin-trihydrochlorid



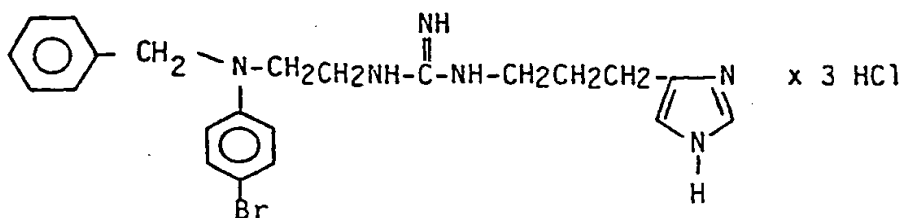
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 101.

C₂₂H₃₀Cl₄N₆ (520,33)

¹ H-NMR-Daten:	δ = 1,79 - 2,18 (m) 2 H,
(CD ₃ OD, TMS als	2,87 (t) 2 H,
interner Standard)	3,31 (t) 2 H,
	3,58 (m) 2 H,
	4,11 (t) 2 H,
	4,81 (s) 2 H,
	4,9 (breit) 7 H,
	7,24 - 7,89 (m) 10 H,
	8,99 (s) 1 H ppm.

Beispiel 104

N¹-[3-(4-Imidazolyl)propyl]-N²-[2-(N-benzyl-N-(4-bromphenyl)amino)ethyl]-guanidin-trihydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 101.

C₂₂H₃₀BrCl₃N₆ (564,78)

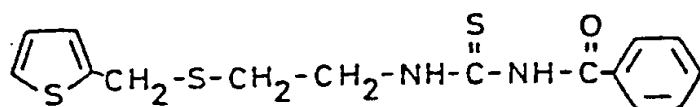
¹ H-NMR-Daten:	δ = 1,81 - 2,20 (m) 2 H,
(CD ₃ OD, TMS als	2,87 (t) 2 H,
interner Standard)	3,28 (t) 2 H,
	3,56 (m) 2 H,
	4,12 (t) 2 H,

Beispiel 105

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(2-thenylthio)ethyl]guanidin

Herstellung der Vorstufen

a) N-Benzoyl-N'-[2-(2-thenylthio)ethyl]thioharnstoff



1,73 g (10 mmol) 2-(2-Thenylthio)ethylamin und 1,63 g (10 mmol) Benzoylisothiocyanat werden in 120 ml Chloroform 30 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand mit Ether zur Kristallisation gebracht.

Ausb.: 3,06 g (91 %); Schmp. 85 °C (Ether).

$C_{15}H_{16}N_2OS_3$ (336,5)

Ber.: C 53,54 H 4,79 N 8,32

Gef.: C 53,54 H 4,79 N 8,17

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 336 (M^+ , 1), 239 (94), 105 (95), 97 (100).

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 2,84 (t) 2 H,

3,91 (dt) 2 H,

4,03 (s) 2 H,

6,9-7,05 (m) 2 H,

7,24 (dd) 1 H,

7,53 (m) 2 H,

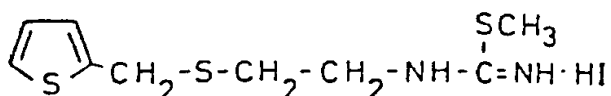
7,62 (m) 1 H,

7,86 (m) 2 H,

9,06 (br.) 1 H, austauschbar mit D_2O ,

10,98 (br.) 1 H, austauschbar mit D_2O . pp

b) S-Methyl-N-[2-(2-thenylthio)ethyl]isothiuroniumiodid



2,52 g (7,5 mmol) N-Benzoyl-N'-[2-(2-thenylthio)ethyl]thioharnstoff werden mit 2,1 g Kaliumcarbonat in einer Mischung aus 30 ml Wasser und 100 ml Methanol 40 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Ether aufgenommen und 3mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft, der ölige Rückstand in 100 ml Ethanol aufgenommen und nach Zusatz von 0,6 ml Methyljodid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Aceton und Ether verrührt. Man erhält 1,97 g (70 %) Isothiuroniumsalz als farblosen Feststoff vom Schmp. 80-81 °C.

$C_9H_{14}N_2S_3 \cdot HI$ (374,3)

Ber.: C 28,88 H 4,04 N 7,48

Gef.: C 28,80 H 4,06 N 7,43

Molmasse (MS): Ber.: 246,03192; Gef.: 246,03186

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 246(M^+ , 6), 149(100), 97(96).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 2,61 (s) 3 H,

2,67 (t) 2 H,

3,52 (t) 2 H,

4,06 (s) 2 H,

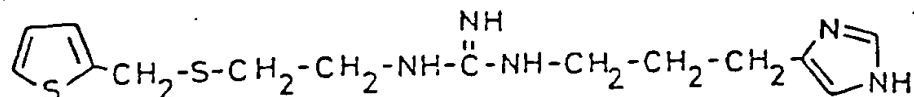
6,97 (m) 1 H,

7,02 (m) 1 H,

7,46 (dd) 1 H,

9,2 (br.) 3 H, austauschbar mit D_2O , ppm

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(2-thenylthio)ethyl]guanidin



1,87 g (5 mmol) S-Methyl-N-[2-(2-thenylthio)ethyl]isothiuroniumiodid und 0,69 g (5,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylamin werden in 40 ml wasserfreiem Pyridin 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird das Reaktionsprodukt durch präparative Schichtchromatographie isoliert und gereinigt (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gips-haltig; Fließmittel: Chloroform/Methanol, 85 + 15, Ammoniakatmosphäre). Man erhält 1,53 g (68 %) N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(2-thenylthio)ethyl]guanidin-hydroiodid als zähes Öl.

$C_{14}H_{21}N_5S_2 \cdot HI$ (451,4)

Molmasse (MS): Ber.: 323,12384; Gef.: 323,12405

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 323 (M^+ , 4), 198 (11), 128 ($[HI]^+$, 23), 97 (100).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO TMS als
interner Standard)

δ = 1,80 (m) 2 H,

2,35 - 2,9 (m) 4 H,

2,9 - 3,6 (m) 4 H,

4,06 (s) 2 H,

6,8 - 7,15 (m) 3 H,

7,2 - 7,8 (m) 5 H; 4 H austauschbar mit

D_2O

8,07 (d) 1 H, ppm.

Das Dipikrat schmilzt nach Umkristallisation aus Ethanol bei 123 °C.

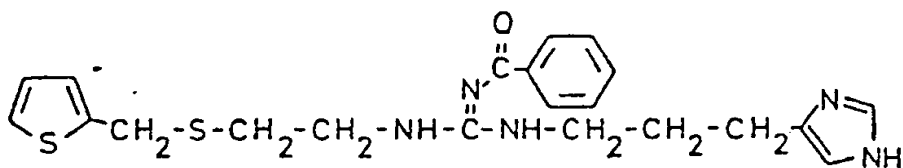
$C_{14}H_{21}N_5S_2 \cdot 2C_6H_5N_3O_7 \cdot 1/2C_2H_5OH$ (804,7)

Ber.: C 40,30 H 3,76 N 19,15

Gef.: C 40,21 H 3,73 N 19,25

Beispiel 106

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-(2-thenylthio)ethyl]guanidin



0,87 g (5 mmol) 2-(2-Thenylthio)ethylamin und 1,59 g (5 mmol) N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat werden in 20 ml Methylenchlorid 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 30 ml Pyridin aufgenommen und nach Zusatz von 0,69 g (5,5 mmol) 3-(Imidazol-4-yl)propylam: 60 min unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsansatz wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst und zur Entfernung des gebildeten Phenols mit Ether extrahiert. Nach Alkalisieren der wäßrigen Phase mit Ammoniak wird mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie gereinigt (Kieselgel 60 PF₂₅₄, gipshaltig; Fließmittel: Chloroform/Methanol, 99 + 1, Ammoniakatmosphäre). Nach Kristallisation aus Ethylacetat erhält man 1,55 g (72 %) farblose Kristalle vom Schmp. 128-129 °C.

C₂₁H₂₅N₅OS₂ (427,6)

Ber.: C 58,99 H 5,89 N 16,38

Gef.: C 58,91 H 5,93 N 16,29

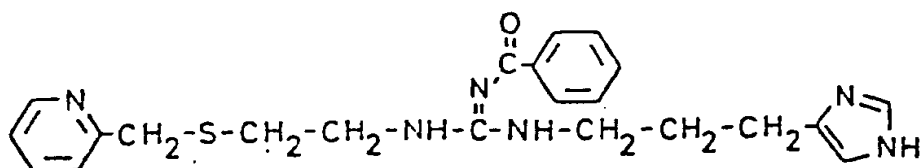
¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,95 (m) 2 H,
2,68 (m) 2 H,
2,80 (t) 2 H,
3,0 - 3,7 (m) 4 H,
4,02 (s) 2 H,
6,7 - 7,05 (m) 3 H,
7,25 - 7,7 (m) 5 H,
8,13 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 107

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin



Die Herstellung und Isolierung erfolgt analog Beispiel 106 ausgehend von 0,84 g (5 mmol) 2-[(Pyrid-2-yl)methylthio]ethylamin.

Ausb. 1,2 g (57 %)); Schmp. 122-123 °C (Ethylacetat).

C₂₂H₂₆N₆O₅ (422,6)

Ber.: C 62,54 H 6,20 N 19,89

Gef.: C 62,45 H 6,13 N 19,92

¹H-NMR-Daten

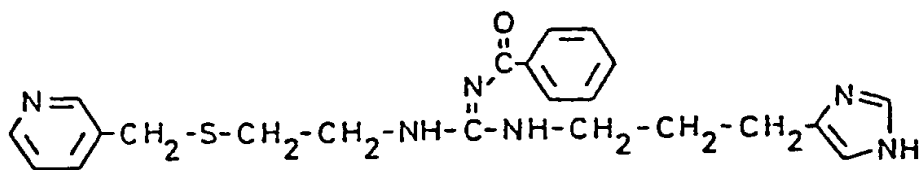
(CDCl₃, TMS als

interner Standard)

δ = 1,92 (m) 2 H,
2,67 (t) 2 H,
2,77 (t) 2 H,
3,15 - 3,85 (m) 4 H,
3,86 (s) 2 H,
6,75 (s) 1 H,
6,9 - 7,8 (m) 7 H,
8,17 (m) 2 H,
8,43 (m) 1 H, ppm.

Beispiel 108

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-3-yl)methylthio]ethyl]guanidin



$C_{15}H_{22}N_6S \cdot 3HCl$ (427,8)

Molmasse (MS): Ber.: 318,16267; Gef. 318,16299

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 318(M^+ , 3), 168(17), 125(29), 95(51), 93(100), 92(57), 44(89).

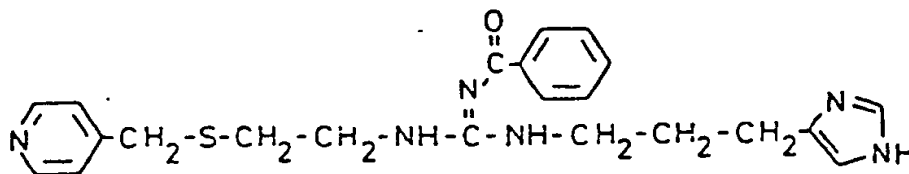
1H -NMR-Daten

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,07 (m) 2 H,
2,62 (t) 2 H,
2,73 (t) 2 H,
3,0 - 3,7 (m) 4 H,
4,10 (s) 2 H,
7,3 - 8,3 (m) 6 H, 4 H austauschbar mit
 D_2O
8,5 - 9,1 (m) 4 H, ppm.

Beispiel 110

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-4-yl)methylthio]ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 106 ausgehend von 0,84 g (5 mmol) 2-[(Pyrid-4-yl)methylthio]ethylamin.

Ausb.: 1,4 g (66 %); Schmp. 135-136 °C (Ethylacetat).

$C_{22}H_{26}N_6OS$ (422,6)

Ber.: C 62,54 H 6,20 N 19,89

Gef.: C 62,25 H 6,20 N 19,82

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 422(M^+ , 1), 105(100), 95(55), 92(76), 81(45), 77(69).

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,93 (m) 2 H,
2,68 (t) 2 H,
2,74 (t) 2 H,
3,4 (br.) 2 H,
3,7 (br.) 2 H,
3,71 (s) 2 H,

Die Herstellung und Isolierung erfolgt analog Beispiel 106 ausgehend von 0,84 g (5 mmol) 2-[(Pyrid-3-yl)methylthio]ethylamin.

Ausb.: 1,36 (64 %); Schmp. 130-131 °C (Ethylacetat).

$C_{22}H_{26}N_6OS$ (422,6)

Ber.: C 62,54 H 6,20 N 19,89

Gef.: C 62,31 H 6,24 N 19,63

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 422 (M^+ , <1), 330(12), 105(100), 95(29), 92(49), 77(80).

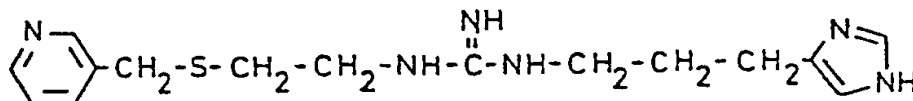
1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,92 (m) 2 H,
2,67 (t) 2 H,
2,73 (t) 2 H,
3,4 (br.) 2 H,
3,7 (br.) 2 H,
3,73 (s) 2 H,
6,76 (s) 1 H,
7,16 (m) 1 H,
7,3 - 7,5 (m) 4 H,
7,65 (m) 1 H,
8,19 (m) 2 H,
7,45 (m) 1 H,
8,49 (m) 1 H ppm.

Beispiel 109

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(pyrid-3-yl)methylthio]ethyl]guanidin

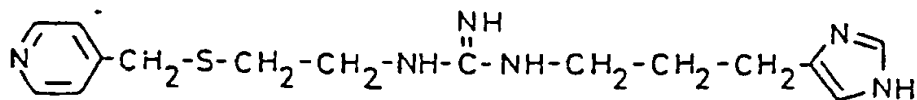


0,85 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-3-yl)methylthio]ethyl]guanidin (Beispiel 108) werden 6 h in 45 ml 18proz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsansatzes wird die entstandene Benzoesäure durch Extraktion mit Ether entfernt, die wäßrige Phase i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 0,78 g (91 %) trockenen, stark hygroskopischen Schaum.

6,78 (s) 1 H,
 7,23 (d) 2 H,
 7,3 - 7,5 (m) 4 H,
 8,21 (m) 2 H,
 8,47 (d) 2 H, ppm.

Beispiel 111

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(pyrid-4-yl)methylthio]ethyl]guanidin



0,85 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-4-yl)methylthio]ethyl]guanidin werden 6 h in 45 ml 18proz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt und analog Beispiel 109 aufgearbeitet.

Ausb.: 0,81 g (95 %) trockener, hygroskopischer Schaum.

$C_{15}H_{22}N_6S \cdot 3HCl$ (427,8)

Molmasse (MS): Ber.: 318,16267; Gef.: 318,16287

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 318 (H^+ , 2), 125(12), 95(35), 93(100), 92(27).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
 interner Standard)

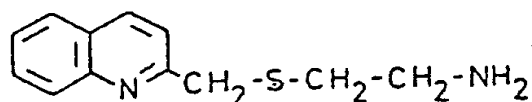
δ = 1,85 (m) 2 H,
 2,3 - 2,9 (m) 4 H,
 2,9 - 3,7 (m) 4 H, 4,10 (s) 2 H,
 7,45 (m) 1 H,
 7,70 (br.) 2 H, austauschbar mit D_2O ,
 7,75 - 8,4 (m) 2 H austauschbar mit D_2O
 8,07 (d) 2 H,
 8,84 (d) 2 H,
 9,03 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 112

N-Benzoyl-N'-{2-[(chinolin-2-yl)methylthio]ethyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufe

2-[(Chinolin-2-yl)methylthio]ethylamin



4,29 g (20 mmol) 2-Chlormethylchinolin-HCl und 2,27 g (20 mmol) Cysteamin-HCl werden 5 h in 50 ml 48proz. wäßriger Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausb.: 5,5 g (72 %); Schmp. 207-209 °C.

$C_{12}H_{14}N_2S \cdot 2HBr$ (380,2)

Ber.: C 37,92 H 4,24 N 7,37

Gef.: C 37,65 H 4,26 N 7,31

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 218(M^+ , 3), 143(95), 142(90), 80(100), 77(38).

1H -NMR-Daten:

(D_2O -DMSO, TMS als
interner Standard)

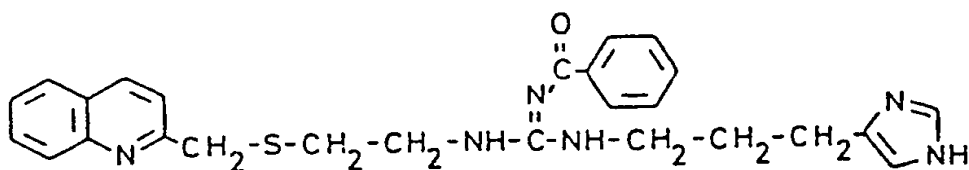
δ = 2,6 - 3,3 (m) 4 H,

4,40 (s) 2 H,

7,65 - 8,4 (m) 5 H,

9,01 (d) 1 H; ppm.

N-Benzoyl-N'-{2-[(chinolin-2-yl)methylthio]ethyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 106 ausgehend von 1,09 g (5 mmol) 2-[(Chinolin-2-yl)methylthio]ethylamin, dargestellt aus dem Dihydrobromid mit 10 mmol Natriumetholat in Ethanol.

Ausb.: 1,77 g (75 %), Schmp. 120-122 °C (Ethylacetat).

$C_{26}H_{28}N_6OS$ (472,6)

Ber.: C 66,08 H 5,97 N 17,78

Gef.: C 65,89 H 6,04 N 17,78

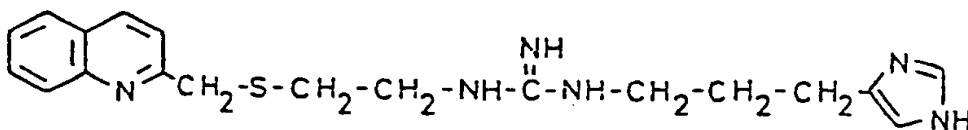
1H -NMR-Daten

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,88 (m) 2 H,
2,73 (t) 2 H,
2,86 (t) 2 H,
3,43 (dt) 2 H,
3,67 (dt) 2 H,
4,08 (s) 2 H,
6,80 (s) 1 H,
7,3 - 8,4 (m) 12 H, ppm.

Beispiel 113

N-{2-[(Chinolin-2-yl)methylthio]ethyl}-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



0,95 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-{2-[(Chinolin-2-yl)methylthio]ethyl}-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin werden 6 h in 45 ml 18proz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt und analog Beispiel 109 aufgearbeitet. Man erhält 0,86 g (90 %) hygroskopischen, nicht kristallinen Feststoff.

$C_{19}H_{24}N_6S \cdot 3HCl$ (477,9)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 369($[H+H]^+$, 100), 226(10), 174(48), 143(55), 142(21), 109(64), 95(17).

1H -NMR-Daten

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

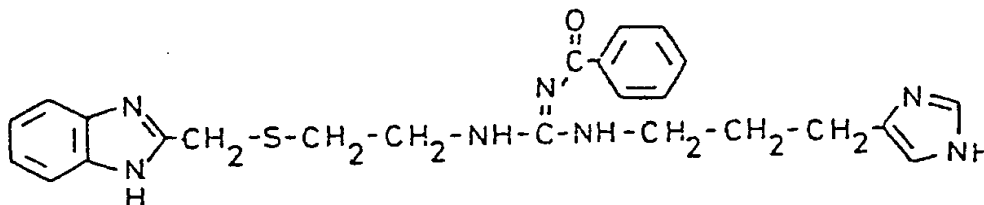
δ = 1,85 (m) 2 H,
2,73 (t) 4 H,
3,0 - 3,7 (m) 4 H,
4,43 (s) 2 H,
7,4 - 8,6 (m), 10 H, 4 H austauschbar mit D_2O

8,93 (d) 1 H,

9,01 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 114

N-[2-[(Benzimidazol-2-yl)methylthio]ethyl]-N'-benzoyl-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-guanidin]



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 106 ausgehend von 1,04 g (5 mmol) 2-[(Benzimidazol-2-yl)methylthio]ethylamin.

Ausb.: 1,15 g (50 %) nichtkristalliner Feststoff (Schaum).

$C_{24}H_{27}N_7OS$ (461,6)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 461 (M^+ , 1), 131 (90), 109 (22), 105 (100).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,85 (m) 2 H,

2,5 - 3,0 (m) 4 H,

3,0 - 3,7 (m) 4 H,

3,99 (s) 2 H,

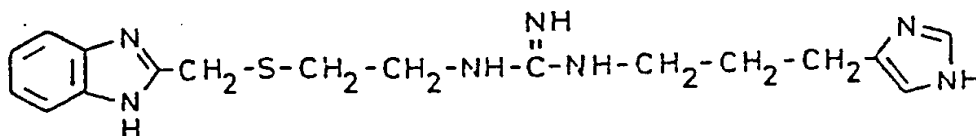
6,77 (s) 1 H.

7,0 - 7,7 (m) 8 H,

8,07 (m) 2 H, ppm.

Beispiel 115

N-[2-[(Benzimidazol-2-yl)methylthio]ethyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



0,65 g (1,4 mmol) N-[2-[(Benzimidazol-2-yl)methylthio]ethyl]-N'-benzoyl-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin werden 6 h in 45 ml 18proz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt und analog Beispiel 109 aufgearbeitet.

Ausb.: 0,57 g (87 %) nichtkristalliner hygroskopischer Feststoff (Schaum).

$C_{17}H_{23}N_7S \cdot 3HCl$ (466,9)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 358 ($[H+H]^+$, 100), 228 (53), 226 (10), 131 (06), 109 (43).

1H -NMR-Daten

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,85 (m) 2 H,

2,75 (t) 2 H,

2,83 (t) 2 H,

2,9 - 3,7 (m) 4 H,

4,39 (s) 2 H,

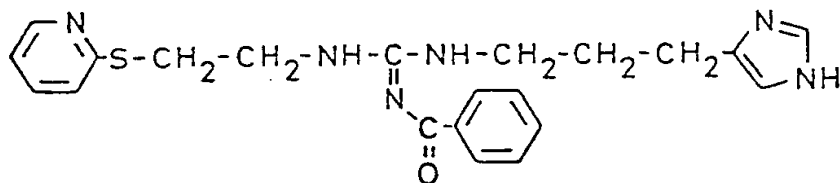
7,3 - 8,3 (m) 9 H, 4 H austauschbar mit

D_2O ,

9,02 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 116

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-2-yl)thio]ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 106, ausgehend von 0,77 g (5 mmol) 2-[(Pyrid-2-yl)thio]ethylamin.

Ausb.: 1,5 g (73%); Schmp. 145 °C (Ethylacetat).

C₂₁H₂₄N₆OS (408,5)

Ber.: C 61,74 H 5,92 N 20,57

Gef.: C 61,74 H 6,00 N 20,57

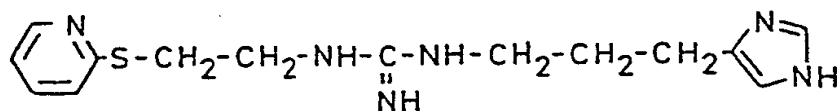
¹H-NMR-Daten:

(CDCl₃, TMS als
interner Standard)

δ = 1,96 (m) 2H,
2,68 (t) 2H,
3,27 (m) 2H,
3,54 (m) 2H,
3,94 (m) 2H,
6,72 (s) 1H,
7,09 (m) 1H,
7,26 (m) 1H,
7,35 - 7,6 (m) 5H,
8,14 (m) 2H,
8,38 (d) 1H, ppm.

Beispiel 117

N-[3-Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(pyrid-2-yl)thio]ethyl]guanidin



0,82 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(pyrid-2-yl)thio]ethyl]guanidin werden in 45 ml 20proz. Salzsäure 6 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 109. Das Reaktionsprodukt fällt zunächst als

0199845

hygroskopischer trockener Schaum an, der beim Verreiben mit Aceton und einigen Tropfen Ethanol allmählich durchkristallisiert.

Ausb.: 0,77 g (93 %); Schmp. 170 °C (Zers.). Molmasse 304 (FAB-MS).

$C_{14}H_{20}N_6S \cdot 3HCl$ (413,8)

Ber.: C 40,64 H 5,60 N 20,31

Gef.: C 40,58 H 5,70 N 20,00

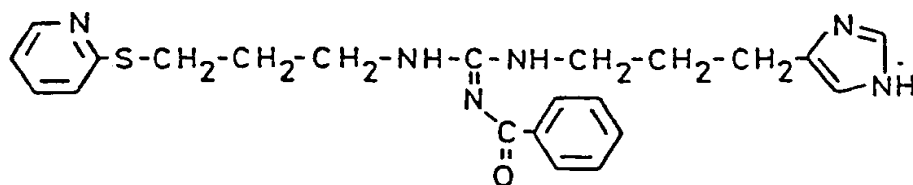
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,87 (m) 2H,
2,74 (t) 2H,
3,21 (dt) 2H,
3,35 (t) 2H,
3,48 (dt) 2H,
7,27 (dd) 1H,
7,49 (s) 1H,
7,51 (d) 1H,
7,81 (m) 3H, 2H austauschbar mit D_2O
8,13 (t) 1H, austauschbar mit D_2O
8,20 (t) 1H, austauschbar mit D_2O
8,52 (d) 1H,
9,08 (s) 1H,
14,6 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O
14,9 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O ,
ppm.

Beispiel 118

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-[(pyrid-2-yl)thio]propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 106 ausgehend von 0,84 g (5 mmol) 3-[(Pyrid-2-yl)thio]propylamin.

Ausb.: 1,5 g (71 %); Schmp. 123 °C (Ethylacetat).

$C_{22}H_{26}N_6OS$ (422,6)

Ber.: C 62,54 H 6,20 N 19,89

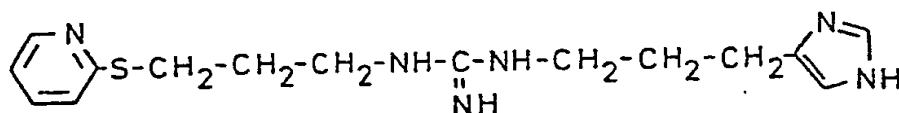
Gef.: C 62,52 H 6,19 N 19,87

^1H -NMR-Daten:
(CDCl_3 , TMS als
interner Standard)

$\delta = 1,92$ (m) 2H,
2,07 (m) 2H,
2,67 (t) 2H,
3,26 (t) 2H,
3,45 (br.) 2H,
3,62 (br.) 2H,
6,74 (s) 1H,
6,97 (dd) 1H,
7,17 (d) 1H,
7,35 - 7,55 (m) 5H,
8,19 (m) 2H,
8,38 (m) 1H, ppm.

Beispiel 119

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{3-[(pyrid-2-yl)thio]propyl}guanidin



0,84 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-{3-[(pyrid-2-yl)thio]propyl}guanidin werden in 45 ml 20proz. Salzsäure 6 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 109. Das Reaktionsprodukt fällt zunächst als hygroskopischer trockener Schaum an, der beim Verreiben mit Aceton und einigen Tropfen Ethanol allmählich durchkristallisiert.

Ausb.: 0,76 g (89 %); Schmp. 188 °C. Molmasse 318 (FAB-MS).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S} \cdot 3\text{HCl}$ (427,8)

Ber.: C 42,11 H 5,89 N 19,64

Gef.: C 41,99 H 5,99 N 19,29

^1H -NMR-Daten:
(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

$\delta = 1,86$ (m) 4H,
2,73 (t) 2H,
3,15 - 3,4 (m) 6H,
7,25 (dd) 1H,
7,49 (s) 1H,
7,51 (d) 1H,
7,66 (s) 2H, austauschbar mit D_2O

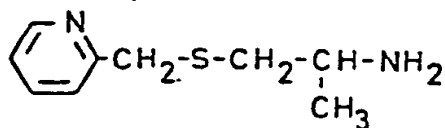
7,81 (dd) 1H,
 8,03 (t) 1H, austauschbar mit D₂O
 8,09 (t) 1H, austauschbar mit D₂O
 8,50 (d) 1H,
 9,06 (s) 1H,
 14,5 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
 14,8 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O,
 ppm.

Beispiel 120

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[1-methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethyl]-
 guanidin

Herstellung der Vorstufe

1-Methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethylamin



2,18 g (20 mmol) 2-(Hydroxymethyl)pyridin und 2,55 g (20 mmol) 2-Mercapto-1-methyl-ethylamin-hydrochlorid werden in 50 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Reaktionsansatz i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausb.: 5,5 g (80 %); Schmp. 188 °C.

C₉H₁₄N₂S · 2HBr (344,1)

Ber.: C 31,41 H 4,69 N 8,14

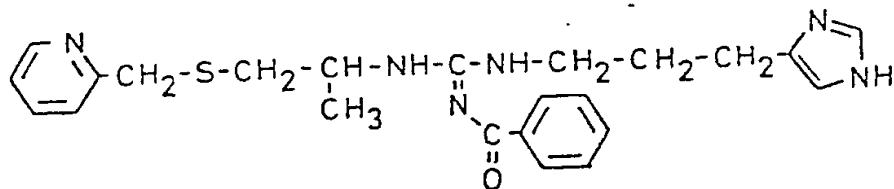
Gef.: C 31,50 H 4,76 N 8,00

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
 interner Standard)

δ = 1,28 (d) 3H,
 2,77 (m) 2H,
 3,40 (m) 1H,
 4,24 (s) 2H,
 7,8 - 8,2 (m) 2H,
 8,51 (m) 1H,
 8,82 (m) 1H, ppm.

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[1-methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 106, ausgehend von 0,91 g (5 mmol) 1-Methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethylamin, dargestellt aus dem Dihydrobromid mit Natriumethylat in Ethanol.

Ausb.: 1,2 g (55 %) zähes Öl.

$C_{23}H_{28}N_6OS$ (436,6)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 437 ($[M+H]^+$, 54), 166 (13), 124 (100), 109 (34), 105 (98).

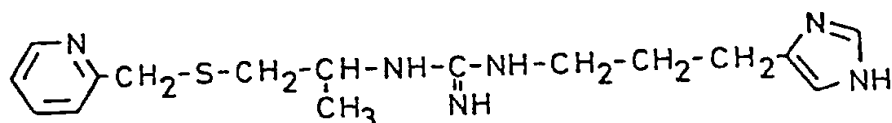
1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,32 (d) 3H,
1,93 (m) 2H,
2,5 - 3,1 (m) 4H,
3,2 - 4,0 (m) 5H,
6,75 (s) 1H,
6,9 - 7,8 (m) 7H,
8,17 (m) 2H,
8,46 (m) 1H, ppm.

Beispiel 121

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 109 aus 0,74 g (1,7 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[1-methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin.

Ausb.: 0,68 g (91 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{16}H_{24}N_6S \cdot 3HCl$ (441,8)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 333 ($[M+H]^+$, 100), 208 (6), 124 (55), 109 (47).

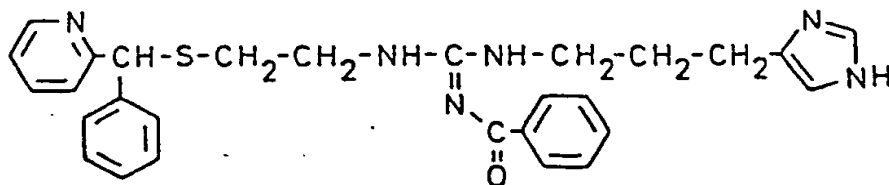
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,17 (d) 3H,
1,87 (m) 2H,
2,65 - 2,85 (m) 4H,
3,22 (dt) 2H,
4,09 (m) 1H,
4,30 (m) 2H,
7,51 (s) 1H,
7,71 (s) 2H, austauschbar mit D_2O
7,90 (m) 2H, 1H austauschbar mit D_2O
8,10 (m) 2H, 1H austauschbar mit D_2O
8,50 (dd) 1H,
8,82 (d) 1H,
9,07 (s) 1H,
14,6 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O
14,9 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O , ppm.

Beispiel 122

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[2-[(phenyl(pyrid-2-yl)methyl)thio]ethyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 106, ausgehend von 1,25 g (5 mmol) 2-[[Phe-nyl(pyrid-2-yl)methyl]thio]ethylamin.

Ausb.: 1,2 g (48 %); Schmp. 134 °C (Ethylacetat).

$C_{28}H_{30}N_6OS$ (498,7)

Ber.: C 67,44 H 6,06 N 16,85

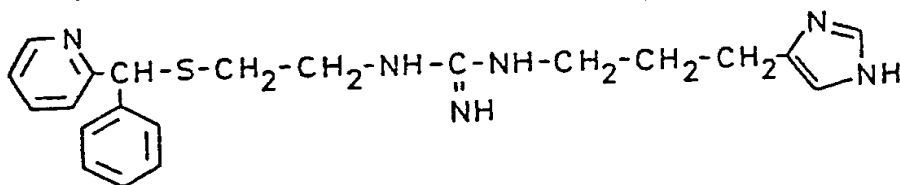
Gef.: C 67,12 H 6,10 N 16,62

¹H-NMR-Daten:(CDCl₃, TMS als
interner Standard)

δ = 1,89 (m) 2H,
 2,64 (t) 2H,
 2,73 (t) 2H,
 3,3 (br.) 2H,
 3,65 (br.) 2H,
 5,34 (s) 1H,
 6,72 (s) 1H,
 7,05 - 7,65 (m) 10H,
 8,17 (d) 2H,
 8,51 (d) 1H, ppm.

Beispiel 123

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{2-[(phenyl(pyrid-2-yl)methyl)thio]ethyl}guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 109 aus 0,85 g (1,7 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-{2-[(phenyl(pyrid-2-yl)methyl)thio]ethyl}guanidin.
 Ausb.: 0,78 g (91 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

C₂₁H₂₆N₆S · 3HCl (503,9)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 395 ([M+H]⁺, 38), 168 (100), 109 (21).

¹H-NMR-Daten:(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,83 (m) 2H,
 2,57 (t) 2H,
 2,70 (t) 2H,
 3,18 (dt) 2H,
 3,44 (dt) 2H,
 5,87 (s) 1H,
 7,2 - 7,8 (m) 10H, 2H austauschbar
 mit D₂O
 7,87 (m) 2H, 1H austauschbar mit D₂O
 8,10 (m) 2H, 1H austauschbar mit D₂O
 9,05 (s) 1H,

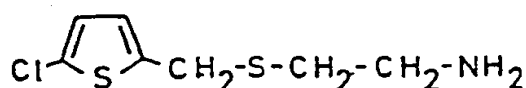
14,4 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
 14,7 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O,
 ppm.

Beispiel 124

N-{2-[(5-Chlor-2-thenyl)thio]ethyl}-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufen

a) 2-[(5-Chlor-2-thenyl)thio]ethylamin



In eine Lösung von 1,38 g (60 mmol) Natrium in 100 ml Methanol werden unter Begasung mit Stickstoff 3,41 g (30 mmol) Cysteamin-hydrochlorid eingetragen und nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur 5,01 g (30 mmol) 5-Chlor-2-(chloromethyl)thiophen zugesetzt. Nach 1 h wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 5proz. Salzsäure gelöst und mit Ether extrahiert.

Nach Alkalisieren mit Natronlauge wird die wäßrige Phase mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die zurückbleibende ölige Aminbase wird mit ethanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausb.: 4,0 g (55 %); Schmp. 166 °C.

C₇H₁₀ClNS₂ · HCl (244,2)

Ber.: C 34,43 H 4,54 N 5,74

Gef.: C 34,41 H 4,63 N 5,79

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
 interner Standard)

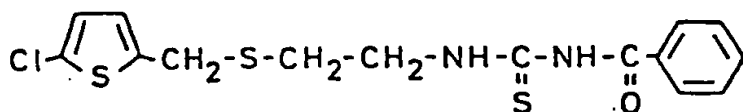
δ = 2,6 - 3,15 (m) 4H,

3,98 (s) 2H,

6,86 (d) 1H,

6,95 (d) 1H, ppm.

b) N-Benzoyl-N'-{2-[(5-chlor-2-thenyl)thio]ethyl}thioharnstoff



2,07 g (10 mmol) 2-[(5-Chlor-2-thenyl)thio]ethylamin-hydrochlorid werden mit der äquivalenten Menge Natriumethylat in Ethanol in die Base übergeführt, und nach Abfiltrieren des ausgefallenen Natriumchlorids und Eindampfen der ethanolischen Lösung i. Vak. analog Beispiel 105 (Vorstufe a) mit 1,63 g (10 mmol) Benzoylisothiocyanat umgesetzt.

Ausb.: 3,3 g (89 %); Schmp. 104 °C (Ethanol/Wasser).

$C_{15}H_{15}ClN_2OS_3$ (370,9)

Ber.: C 48,57 H 4,08 N 7,55

Gef.: C 48,48 H 4,13 N 7,64

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 2,84 (t) 2H,

3,91 (s) 2H,

3,91 (dt) 2H,

6,72 (d) 1H,

6,78 (d) 1H,

7,52 (m) 2H,

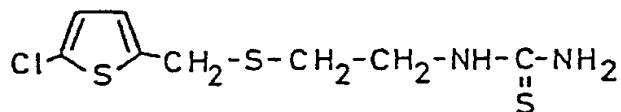
7,64 (m) 1H,

7,85 (m) 2H,

9,05 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O

11,0 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O ,
ppm.

c) N'-{2-[(5-chlor-2-thenyl)thio]ethyl}thioharnstoff



2,78 g (7,5 mmol) N-Benzoyl-N'-{2-[(5-chlor-2-thenyl)thio]ethyl}thioharnstoff werden mit 2,1 g Kaliumcarbonat in einer Mischung aus 30 ml Wasser und 100 ml Methanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Ethanol/Wasser kristallisiert.

Ausb.: 1,8 g (90 %); Schmp. 63 °C.

$C_{18}H_{17}ClN_2S_3$ (266,8)

Ber.: C 36,01 H 4,16 N 10,50

Gef.: C 36,25 H 4,23 N 10,59

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 2,74 (t) 2H,

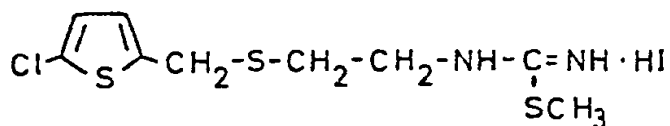
3,7 (br.) 2H,

3,87 (s) 2H,



5,99 (s) 2H, austauschbar mit D₂O
 6,65 - 6,8 (m) 3H, 1H austauschbar mit
 D₂O, ppm.

d) N-{2-[(5-Chlor-2-thenyl)thio]ethyl}-S-methyl-isothiuroniumiodid



1,33 g (5 mmol) N-{2-[(5-Chlor-2-thenyl)thio]ethyl}thioharnstoff werden mit 0,4 ml Methyljodid in 100 ml Ethanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 2,0 g (98 %) dc reines Öl.

C₉H₁₃ClN₂S₃ · HI (408,8) Molmasse (MS): Ber.: 279,99295; Gef.: 279,99234

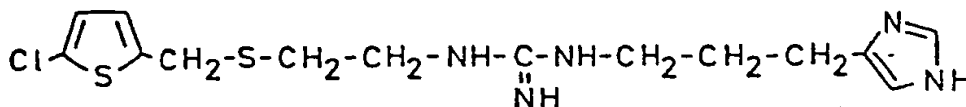
MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 281 ([M+H]⁺, 72), 131 (100), 103 (10).

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
 interner Standard)

δ = 2,66 (s) 3H,
 2,72 (t) 2H,
 3,56 (t) 2H,
 4,03 (s) 2H,
 6,95 (m) 2H,
 9,1 (br.) 3H, austauschbar mit D₂O, ppm.

N-{2-[(5-Chlor-2-thenyl)thio]ethyl}-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Die Herstellung und Isolierung erfolgt analog Beispiel 105, ausgehend von 1,43 g (3,5 mmol) N-{2-[(5-Chlor-2-thenyl)thio]ethyl}-S-methyl-isothiuroniumiodid.
 Ausb.: 0,87 g (51 %) zähes Öl.

C₁₄H₂₀ClN₅S₂ · HI (485,8)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 358 ([M+H]⁺, 94), 131 (100) 109 (94).

^1H -NMR-Daten:
(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

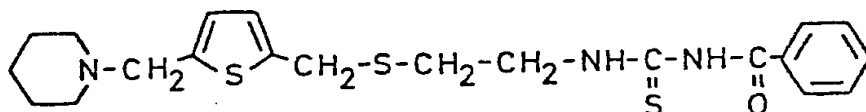
$\delta = 1,79$ (m) 2H,
2,56 (t) 2H,
2,63 (t) 2H,
3,19 (dt) 2H,
3,37 (dt) 2H,
4,01 (s) 2H,
6,90 (d) 1H,
6,95 (s) 1H,
6,97 (d) 1H,
7,86 (s) 1H, ppm.

Beispiel 125

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-{2-[(5-piperidinomethyl-2-thenyl)thio]ethyl}guanidin

Herstellung der Vorstufe

N-Benzoyl-N'-{2-[(5-piperidinomethyl-2-thenyl)thio]ethyl}thioharnstoff



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 105 (Vorstufe a), ausgehend von 2,7 g (10 mmol) 2-[(5-Piperidinomethyl-2-thenyl)thio]ethylamin.

Ausb.: 3,95 g (91 %); Schmp. 83 °C (Methanol/Wasser).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS}_3$ (433,7)

Ber.: C 58,16 H 6,28 N 9,69

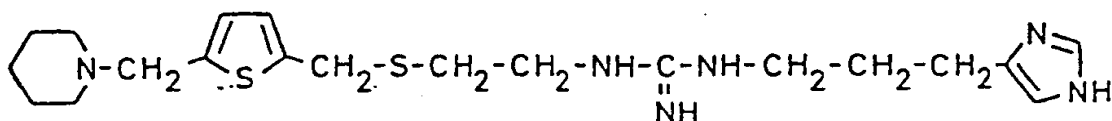
Gef.: C 58,35 H 6,39 N 9,65

^1H -NMR-Daten:
(CDCl_3 , TMS als
interner Standard)

$\delta = 1,42$ (m) 2H,
1,57 (m) 4H,
2,41 (m) 4H,
2,84 (t) 2H,
3,62 (s) 2H,
3,90 (dt) 2H,
3,96 (s) 2H,
6,70 (d) 1H,
6,82 (d) 1H,

7,52 (m) 2H,
 7,64 (m) 1H,
 7,86 (d) 2H,
 9,05 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
 10,97 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O,
 ppm.

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(5-piperidinomethyl-2-thenyl)thio]ethyl]guanidin



2,17 g (5 mmol) N-Benzoyl-N'-[2-[(5-piperidinomethyl-2-thenyl)thio]ethyl]thioharnstoff werden mit 1,4 g Kaliumcarbonat in einer Mischung aus 30 ml Wasser und 100 ml Methanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Ether aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und unter Zusatz von 0,4 ml Methyliodid in 100 ml Ethanol über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand mit 0,69 g (5,5 mmol) 3-Imidazol-4-yl)propylamin in 30 ml Pyridin 3 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Reaktionsansatz i. Vak. eingedampft und das Produkt durch präparative Schichtchromatographie isoliert und gereinigt (Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig; Fließmittel: Chloroform/Methanol 85 + 15, Ammoniakatmosphäre). Nach dem Eindampfen der Eluate verbleiben 0,78 g (28 %) des Hydroiodids in Form eines zähen Öls.

C₂₀H₃₂N₆S₂ · HI (548,5)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 421 ([M+H]⁺, 37), 336 (4), 194 (41), 141 (24), 109 (61), 100 (17), 98 (100), 84 (24).

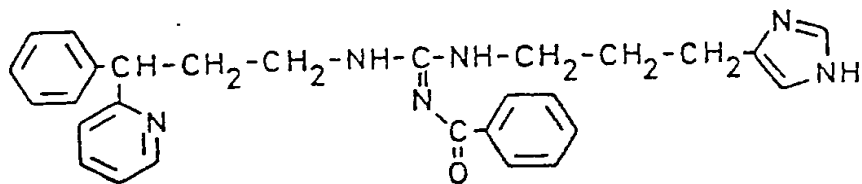
¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
 interner Standard)

δ = 1,2 - 2,1 (m) 8H,
 2,1 - 2,9 (m) 8H,
 2,9 - 3,7 (m) 4H,
 3,49 (s) 2H,
 3,91 (s) 2H,
 6,6 - 6,9 (m) 3H,
 7,48 (d) 1H, ppm.

Beispiel 126

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-phenyl-3-(pyrid-2-yl)propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 106, ausgehend von 1,06 g (5 mmol) 3-Phenyl-3-(pyrid-2-yl)propylamin.

Ausb.: 1,3 g (56 %) nicht kristalliner Feststoff (Schaum).

$C_{28}H_{30}N_6O$ (466,6)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 467 ($[M+H]^+$, 20), 196 (87), 109 (30), 105 (100), 77 (28).

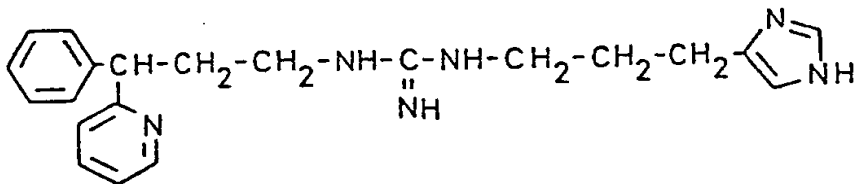
1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,96 (m) 2H,
2,32 (br.) 1H,
2,70 (m) 3H,
3,1 - 4,05 (m) 4H,
4,20 (m) 1H,
6,73 (s) 1H,
7,0 - 7,7 (m) 12H,
8,13 (m) 2H,
8,57 (m) 1H, ppm.

Beispiel 127

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-phenyl-3-(pyrid-2-yl)propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 109 aus 0,93 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[3-phenyl-3-(pyrid-2-yl)propyl]guanidin.

Ausb.: 0,86 g (91 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{21}H_{26}N_6 \cdot 3HCl$ (471,9) Molmasse (MS): Ber.: 362,22189; Gef.: 362,222.

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 363 ($[M+H]^+$, 89), 196 (100), 168 (32), 109 (40), 100 (26).

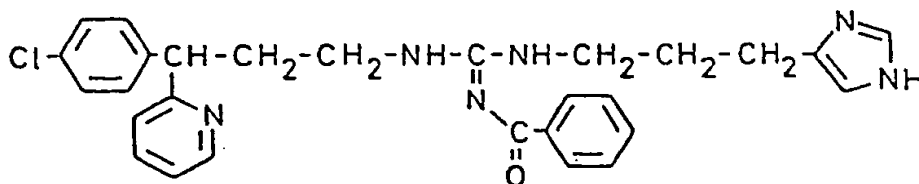
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,84 (m) 2H,
2,3 - 2,7 (m) 2H,
2,72 (t) 2H,
3,0 - 3,3 (m) 4H,
4,67 (t) 1H,
7,2 - 7,65 (m) 8H, 2H austauschbar mit
 D_2O
7,74 (dd) 1H,
7,98 (m) 3H, 2H austauschbar mit D_2O
8,32 (m) 1H,
8,74 (d) 1H,
9,05 (s) 1H,
14,4 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O
14,7 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O ,
ppm.

Beispiel 128

N-Benzoyl-N'-[3-(4-chlorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 106, ausgehend von 1,23 g (5 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propylamin.

Ausb.: 1,4 g (56 %) nicht kristalliner Feststoff (Schaum).

$C_{28}H_{29}ClN_6O$ (501,0)

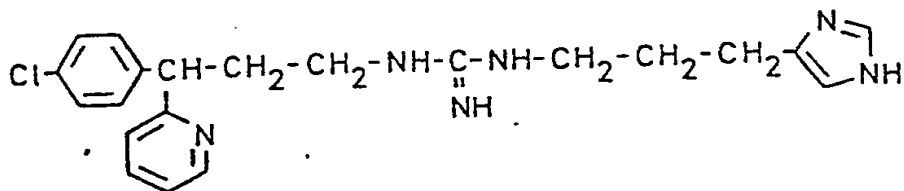
MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 501 ($[M+H]^+$, 20), 230 (58), 167 (19), 109 (37), 105 (100), 77 (28).

^1H -NMR-Daten:
(CDCl_3 , TMS als
interner Standard)

δ = 1,96 (m) 2H,
2,3 (br.) 1H,
2,55 - 2,8 (m) 1H,
2,70 (t) 2H,
3,1 - 4,0 (m) 4H,
4,18 (dd) 1H,
6,73 (s) 1H,
7,0 - 7,7 (m) 11H,
8,12 (m) 2H,
8,57 (m) 1H, ppm.

Beispiel 129

N-[3-(4-Chlorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 109 aus 1,0 g (2 mmol) N-Benzoyl-[3-(4-chlorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin
Ausb.: 0,95 g. (94 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_6 \cdot 3\text{HCl}$ (506,3) Molmasse (MS): Ber.: 396,18292 Gef.: 396,18237

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 396 (M^+ , 2), 315 (14), 230 (31), 216 (57), 203 (100), 194 (41), 167 (41), 109 (16), 95 (22), 81 (14).

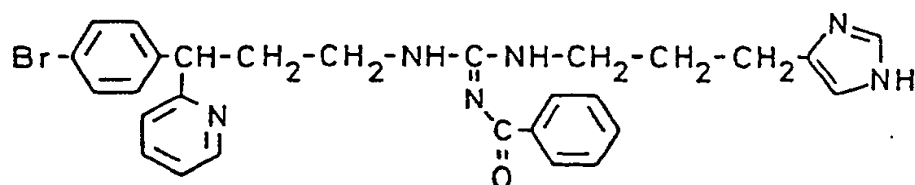
^1H -NMR-Daten:
(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,84 (m) 2H,
2,41 (m) 1H,
2,55 (m) 1H,
2,72 (t) 2H,
3,11 (dt) 2H,
3,18 (dt) 2H,
4,70 (t) 1H,

7,35 - 7,65 (m) 7H, 2H austauschbar mit D₂O
 7,74 (dd) 1H,
 7,96 (m) 3H, 2H austauschbar mit D₂O
 8,33 (dd) 1H,
 8,74 (d) 1H,
 9,05 (s) 1H,
 14,4 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O
 14,7 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O,
 ppm.

Beispiel 130

N-Benzoyl-N'-[3-(4-bromphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 106, ausgehend von 1,46 g (5 mmol) 3-(4-Bromphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propylamin.

Ausb.: 1,3 g (48 %) nicht kristalliner Feststoff (Schaum).

C₂₈H₂₉BrN₆O (545,5)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 545 ([M+H]⁺, 8), 274 (36), 167 (16), 109 (40), 105 (100), 81 (11), 77 (23).

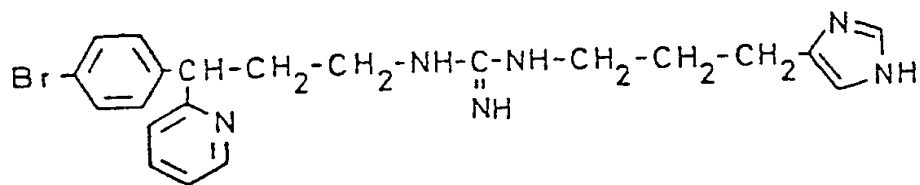
¹H-NMR-Daten:

(CDCl₃, TMS als
 interner Standard)

δ = 1,96 (m) 2H,
 2,3 (br.) 1H,
 2,5 - 2,8 (m) 3H,
 3,1 - 4,05 (m) 4H,
 4,17 (dd) 1H,
 6,74 (s) 1H,
 6,9 - 7,7 (m) 11H,
 8,12 (m) 2H,
 8,57 (m) 1H, ppm.

Beispiel 131

N-[3-(4-Bromphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 109 aus 1,09 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(4-bromphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin.

Ausb.: 0,98 g (89 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{21}H_{25}BrN_6 \cdot 3HCl$ (550,8) Molmasse (MS): Ber.: 440,13242; Gef.: 440,13283

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 440 (M^+ , 1), 359 (7), 260 (36), 247 (100), 194 (70), 180 (29), 167 (61), 109 (18), 95 (43), 81 (32).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

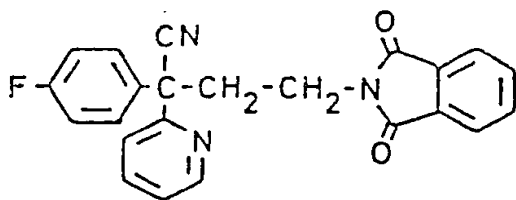
δ = 1,85 (m) 2H,
2,40 (m) 1H,
2,55 (m) 1H,
2,73 (t) 2H,
3,12 (dt) 2H,
3,20 (dt) 2H,
4,66 (t) 1H,
7,45 - 7,8 (m) 8H, 2H austauschbar mit
 D_2O
7,85 - 8,1 (m) 3H, 2H austauschbar mit
 D_2O
8,28 (m) 1H,
8,72 (d) 1H,
9,05 (s) 1H,
14,4 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O
14,8 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O , ppm.

Beispiel 132

N-Benzoyl-N'-[3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufen

a) N-[3-Cyan-3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]phthalimid



42,4 g (0,2 mol) (4-Fluorphenyl)-(pyrid-2-yl)acetonitril werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und in eine mit Eis gekühlte Suspension von 5,0 g Natriumhydrid (eingesetzt als 60proz. Dispersion in Mineralöl) in 150 ml Dimethylformamid getropft. Anschließend wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt und nach Zusatz von 53,4 g (0,21 mol) N-(2-Brom-ethyl)phthalimid 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 500 ml Ether verdünnt, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert auf Zugabe von Methanol.

Ausb.: 48,5 g (63 %); Schmp. 154 °C (Methanol).

$C_{23}H_{16}FN_3O_2$ (385,4)

Ber.: C 71,68 H 4,18 N 10,90

Gef.: C 71,59 H 3,87 N 11,07

IR (KBr): 2240, 1770, 1715, 1605, 1585, 1570 cm^{-1} .

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

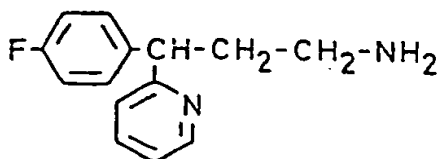
δ = 2,9 (m) 2H,

3,88 (m) 2H,

6,8 - 8,0 (m) 11H,

8,55 (m) 1H, ppm.

b) 3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propylamin



46,25 g (0,12 mol) N-[3-Cyan-3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]phthalimid werden in 100 ml 75proz. Schwefelsäure 5 h auf 150 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Reaktionsansatz auf Eis gegossen, durch eine Glasfritte filtriert, mit Natron-

lauge alkalisiert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und das Produkt durch Destillation bei 150-155 °C/0,8 mm Hg isoliert.

Ausb.: 19,1 g (69 %) dc reines Öl.

$C_{14}H_{15}FN_2$ (230,3)

Molmasse (MS): Ber.: 230,12193; Gef.: 230,12174

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 230 (M^+ , 2), 229 (2), 212 (4), 200 (32), 187 (100).

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,7 (br.) 2H, austauschbar mit D_2O

2,17 (m) 1H,

2,38 (m) 1H,

2,64 (t) 2H,

4,17 (t) 1H,

6,97 (dd) 2H,

7,09 (dd) 1H,

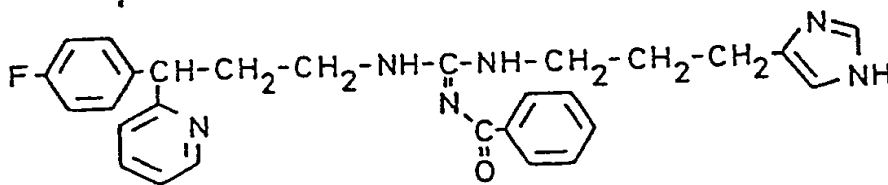
7,14 (d) 1H,

7,31 (dd) 2H,

7,56 (dd) 1H,

8,56 (d) 1H, ppm.

N-Benzoyl-N'-[3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]
guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 106, ausgehend von 1,15 g (5 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propylamin.

Ausb.: 1,4 g (58 %) nicht kristalliner Feststoff (Schaum).

$C_{28}H_{29}FN_6O$ (484,6)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 485 ($[M+H]^+$, 29), 214 (93), 186 (24), 109 (31), 105 (100), 77 (29).

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,97 (m) 2H,

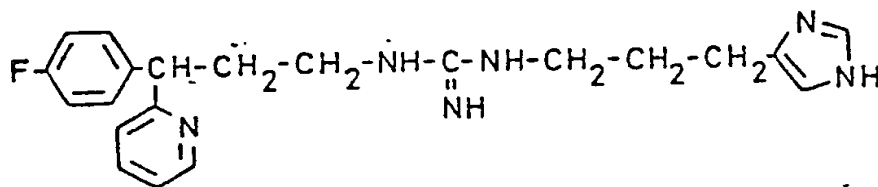
2,3 (br.) 1H,

2,5 - 2,8 (m) 3H,

3,0 - 4,1 (m) 4H,
 4,18 (dd) 1H,
 6,72 (s) 1H,
 6,8 - 7,8 (m) 11H,
 8,12 (m) 2H,
 8,56 (m) 1H, ppm.

Beispiel 133

N-[3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 109 aus 0,97 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(4-fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin
 Ausb.: 0,9 g (92 %) hygroskopischer, nicht kristalliner Feststoff.

$C_{21}H_{25}FN_6 \cdot 3HCl$ (489,9)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 381 ($[M+H]^+$, 100), 256 (40), 214 (86),
 • 186 (20), 109 (44), 100 (28).

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS

als interner Standard)

δ = 1,83 (m) 2H,
 2,39 (m) 1H,
 2,55 (m) 1H,
 2,71 (t) 2H,
 3,09 (dt) 2H,
 3,17 (dt) 2H,
 4,68 (t) 1H,
 7,19 (dd) 2H,
 7,49 (s) 1H,
 7,56 (m) 4H, 2H austauschbar mit D_2O
 7,71 (m) 1H,
 7,95 (m) 3H, 2H austauschbar mit D_2O
 8,29 (m) 1H,
 8,72 (m) 1H

9,04 (s) 1H,

14,4 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O14,8 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O;

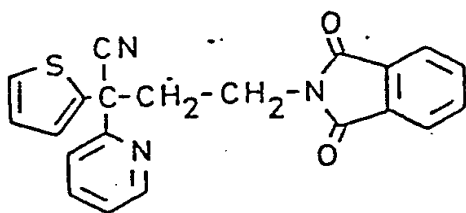
ppm.

Beispiel 134

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]guanidin

Herstellung der Vorstufen

a) N-[3-Cyan-3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]phthalimid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 132 (Vorstufe a) aus 20,0 g (0,1 mol) (Pyrid-2-yl)-(2-thienyl)acetonitril.

Ausb.: 12,3 g (33 %). Schmp. 104 °C (Ethanol)

C₂₁H₁₅N₃O₂S (373,4)

Ber.: C 67,54 H 4,05 N 11,25

Gef.: C 67,27 H 3,87 N 11,18

IR (KBr): 2245, 1770, 1720, 1615, 1586, 1572 cm⁻¹.

¹H-NMR-Daten:

(CDCl₃, TMS als
interner Standard)

δ = 2,95 (m) 2H,

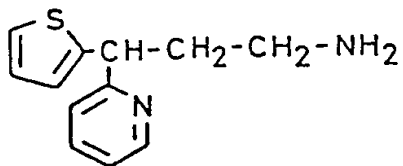
3,90 (t) 2H,

6,8 - 7,4 (m) 4H,

7,5 - 7,9 (m) 6H,

8,57 (m) 1H, ppm.

b) 3-(Pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propylamin



1,2 g (30 mmol) N-[3-Cyan-3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]thioharnstoff werden mit 50 g Kaliumhydroxid in 100 ml Butanol 8 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit 300 ml Ether verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumseife getrocknet, i. Vak. abgedestilliert und bei 145-148 °C/0,8 destilliert.

Ausb.: 3,8 g (58 %) des reinen Öl.

$C_{12}H_{14}N_2S$ (218,3) Molmasse (MS): Ber.: 218,08777; Gef.: 218,08779

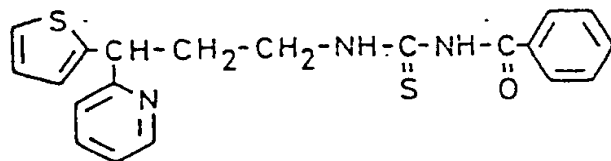
MS: m/z (rel. Int. [%]) = 218 (M^+ , 36), 203 (14), 188 (100), 175 (69).

1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 1,6 (br.) 2H, austauschbar mit D_2O
2,2 - 2,45 (m) 2H,
2,67 (t) 2H,
4,48 (t) 1H,
6,93 (m) 2H,
7,1 - 7,25 (m) 3H,
7,60 (m) 1H,
8,57 (m) 1H, ppm.

N-Benzoyl-N'-[3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]thioharnstoff



2,18 g (10 mmol) 3-(Pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propylamin werden mit 1,63 g (10 mmol) Benzoylisothiocyanat 1 h in 100 ml Chloroform unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert.
Ausb.: 3,43 g (90 %); Schmp. 95 °C.

$C_{20}H_{19}N_3OS_2$ (381,5)

Ber.: C 67,96 H 5,02 N 11,01
Gef.: C 62,63 H 4,85 N 11,06

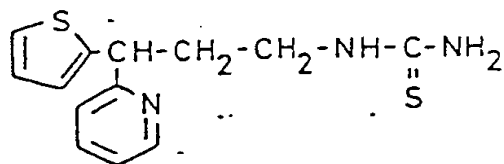
1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
interner Standard)

δ = 2,57 (m) 1H,
2,71 (m) 1H,
3,73 (dt) 2H,
4,48 (t) 1H,
6,9 - 7,05 (m) 2H,
7,1 - 7,3 (m) 3H,

7,45 - 7,7 (m) 4H,
 7,84 (m) 2H,
 8,61 (m) 1H,
 9,00 (s) 1H, austauschbar mit D₂O
 10,8 (br.) 1H, austauschbar mit D₂O,
 ppm.

d) N-[3-(Pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]thioharnstoff



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 124 (Vorstufe c) aus 2,86 g (7,5 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]thioharnstoff.

Ausb.: 1,93 g (93 %); Schmp. 138 °C (Ethanol).

C₁₃H₁₅N₃S₂ (277,4)

Ber.: C 56,29 H 5,45 N 15,15

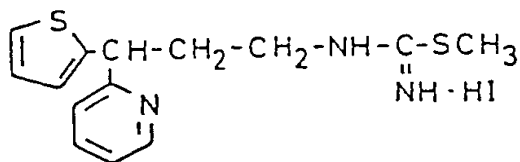
Gef.: C 56,28 H 5,44 N 15,21

¹H-NMR-Daten:

(CDCl₃, TMS als
 interner Standard)

δ = 2,4 (br.) 1H,
 2,55 (br.) 1H,
 3,1 - 3,5 (m) 2H,
 4,48 (m) 1H,
 6,8 - 7,5 (m) 8H, 3H austauschbar mit
 D₂O
 7,65 (m) 1H,
 8,51 (m) 1H, ppm.

e) S-Methyl-N-[3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]isothiuroniumiodid



1,39 g (5 mmol) N-[3-(Pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]thioharnstoff werden mit 0,4 ml Methyljodid in 100 ml Ethanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol/Ether kristallisiert.

Ausb.: 1,78 g (85 %); Schmp. 158 °C.

$C_{14}H_{17}N_3S_2 \cdot HI$ (419,3)

Ber.: C 40,10 H 4,33 N 10,02

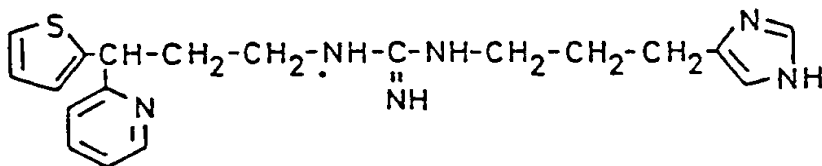
Gef.: C 40,17 H 4,31 N 10,05

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 2,25 - 2,7 (m) 2H,
2,60 (s) 3H,
3,24 (m) 2H,
4,51 (t) 1H,
6,95 - 7,05 (m) 2H,
7,2 - 7,5 (m) 3H,
7,78 (m) 1H,
8,57 (m) 1H,
9,1 (br.) 3H, austauschbar mit D_2O , ppm.

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 105 aus 1,47 g (3,5 mmol) S-Methyl-N-[3-(pyrid-2-yl)-3-(2-thienyl)propyl]isothiuroniumjodid.

Ausb.: 0,89 g (51 %) hygroskopischer nicht kristalliner Feststoff.

$C_{19}H_{24}N_6S \cdot HI$ (496,4)

Molmasse (MS): Ber.: 368,17832; Gef.: 368,1787

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 369 ($[M+H]^+$, 100), 202 (97), 188 (10), 174 (18), 109 (49), 100 (33), 78 (69).

1H -NMR-Daten:

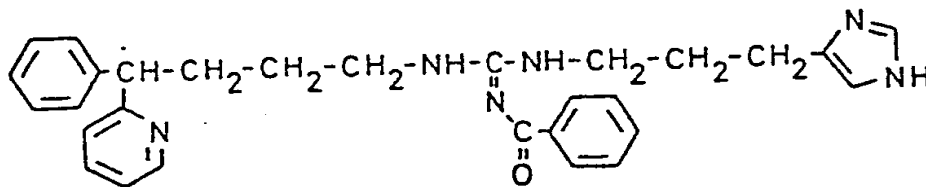
(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,78 (m) 2H,
2,23 (m) 1H,
2,44 (m) 1H,
2,60 (t) 2H,

3,06 (br.) 2H,
 3,16 (dt) 2H,
 4,49 (t) 1H,
 6,9 - 7,05 (m) 2H,
 7,16 (s) 1H,
 7,28 (dd) 1H,
 7,3 - 7,55 (m) 6H, 4H austauschbar mit
 D_2O
 7,77 (m) 1H,
 8,33 (s) 1H,
 8,56 (m) 1H, ppm.

Beispiel 135

N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[4-phenyl-4-(pyrid-2-yl)butyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 106 ausgehend von 1,13 g (5 mmol) 4-Phenyl-4-(pyrid-2-yl)butylamin.

Ausb.: 1,2 g (50 %) nicht kristalliner Feststoff (Schaum).

$C_{29}H_{32}N_6O$ (480,6)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 481 ($[M+H]^+$, 18), 210 (48), 168 (16), 210 (47), 109 (38), 105 (100), 77 (31).

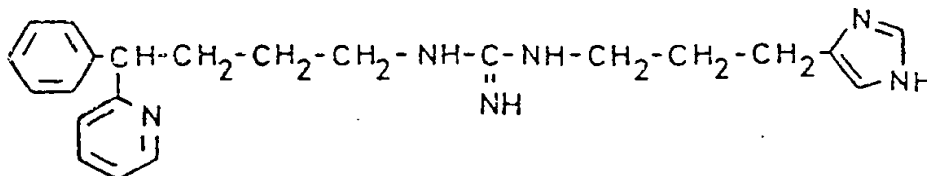
1H -NMR-Daten:

($CDCl_3$, TMS als
 interner Standard)

δ = 1,64 (m) 2H,
 1,90 (m) 2H,
 2,17 (m) 1H,
 2,36 (m) 1H,
 2,66 (t) 2H,
 3,1 - 3,8 (m) 4H,
 4,11 (t) 1H,
 6,74 (s) 1H,
 7,0 - 7,65 (m) 12H,
 8,17 (m) 2H,
 8,54 (m) 1H, ppm.

Beispiel 136

N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[4-phenyl-4-(pyrid-2-yl)butyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 109 aus 0,96 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-[4-phenyl-4-(pyrid-2-yl)butyl]guanidin

$C_{22}H_{28}N_6 \cdot 3HCl$ (485,9)

Molmasse (MS): Ber.: 376,23754; Gef.: 376,23645

$[M-NH_3]^+$: Ber.: 359,21099; Gef.: 359,21030

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 376 (M^+ , 4), 359 (3), 295 (8), 210 (31), 196 (16), 182 (100), 168 (75), 109 (12), 95 (35), 81 (22).

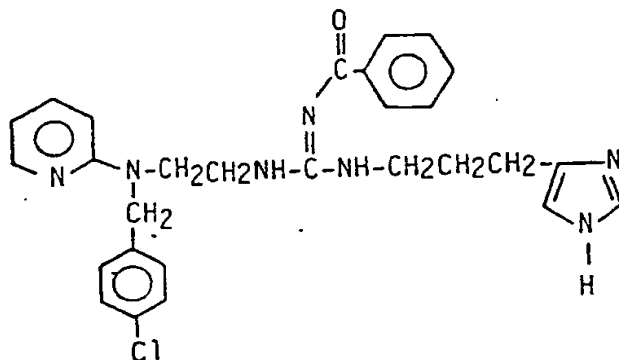
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,41 (m) 2H,
1,83 (m) 2H,
2,15 - 2,55 (m) 2H,
2,71 (t) 2H,
3,1 - 3,35 (m) 4H,
4,68 (t) 1H,
7,15 - 7,7 (m) 8H, 2H austauschbar mit
 D_2O
7,81 (m) 1H,
7,93 (m) 1H, austauschbar mit D_2O
8,01 (m) 1H, austauschbar mit D_2O
8,10 (m) 1H,
8,43 (m) 1H,
8,76 (m) 1H,
9,05 (s) 1H,
14,4 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O
14,8 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O
ppm.

Beispiel 139

N1-Benzoyl-N2-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N3-[2-[N-(4-chlorbenzyl)-N-(pyridin-2-yl)amino]ethyl]-guanidin



4,74 g (5 mmol) N1-Benzoyl-N2-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-O-phenyl-isoharnstoff und 1,31 g (5 mmol) N-(4-Chlorbenzyl)-N-(pyridin-2-yl)-ethylendiamin werden in 30 ml Ethanol 24 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen wird das erhaltene Rohprodukt mit Essigester/Ethanol (80:20) an Kieselgel gereinigt. Die Hauptfraktion wird eingedampft und der Rückstand aus Essigester/tert. Butyl-methylether (1:1) umkristallisiert. Man erhält 2,20 g (85 %) der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 166 - 167° C.

C₂₈H₃₀ClN₇O (516,04)

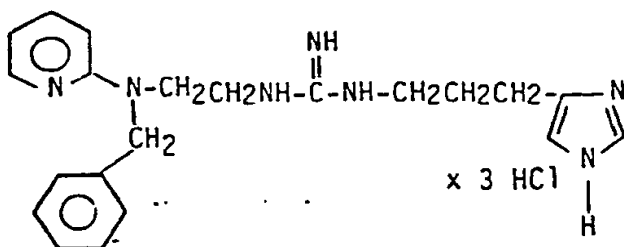
¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,70 - 2,03 (m) 2 H,
2,59 (t) 2 H,
3,10 - 3,48 (m) 2 H,
3,48 - 3,83 (m) 4 H,
4,79 (s) 2 H,
6,51 - 6,87 (m) 3 H,
7,11 - 7,63 (m) 9 H,
7,98 - 8,28 (m) 3 H,
10,0 (breit) 1 H, austauschbar mit
D₂O
10,3 (breit) 1 H, austauschbar mit
D₂O ppm.

Beispiel 140

N1-[3-(4-Imidazolyl)propyl]-N2-[2-(N-benzyl-N-(pyrid-2-yl)-amino)ethyl]
guanidin-trihydrochlorid

Methode A

2,41 g (5,0 mmol) N1-Benzoyl-N2-[3-(4-imidazolyl)propyl]-N3-[2-N-benzyl-N-(pyrid-2-yl)-amino)ethyl]guanidin (Beispiel 138) werden in 50 ml konz. Salzsäure 18 h gekocht. Nach Einengen auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens wird dreimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird filtriert und eingedampft und der Rückstand zweimal in 20 ml Ethanol aufgenommen und zur Trockne eingedampft. Umkristallisieren des Rückstandes aus Isopropanol/Ethanol ergibt 1,17 g (48 %) der Titelverbindung.

C₂₁H₃₀Cl₃N₇ (486,88)

¹H-NMR-Daten:

(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1,80 - 2,19 (m) 2 H,

2,87 (t) 2 H,

3,34 (t) 2 H,

3,65 (m) 2 H,

3,78 (m) 2 H,

4,16 (t) 2 H,

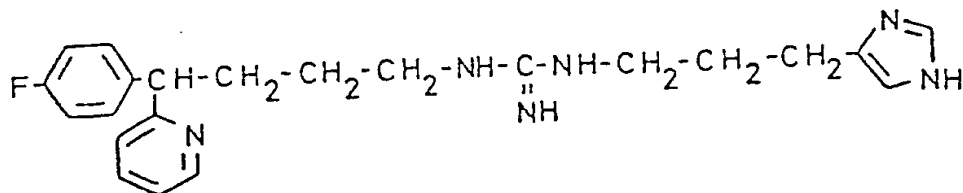
4,9 (breit) 7 H, austauschbar mit D₂O

7,21 - 8,10 (m) 10 H,

9,00 (s) 1 H ppm.

Beispiel 137

N-[4-(4-Fluorphenyl)-4-(pyrid-2-yl)butyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 109 aus 1,0 g (2 mmol) N-Benzoyl-N'-[4-(4-fluorphenyl)-4-(pyrid-2-yl)butyl]-N''-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin.

Ausb.: 0,89 g (88 %) hygroskopischer nicht kristalliner Feststoff.

— $C_{22}H_{27}FN_6 \cdot 3HCl$ (503,9)

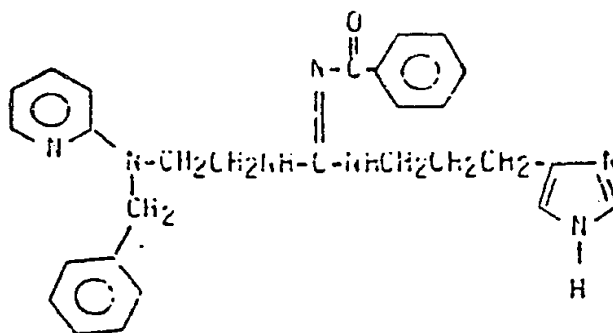
1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,43 (m) 2H,
1,83 (m) 2H,
2,15 - 2,6 (m) 2H,
2,72 (t) 2H,
3,1 - 3,4 (m) 4H,
4,68 (t) 1H,
7,19 (dd) 2H,
7,4 - 7,65 (m) 5H, 2H austauschbar mit
 D_2O
7,7 - 8,15 (m) 4H, 2H austauschbar mit
 D_2O
8,36 (m) 1H,
8,75 (m) 1H,
9,05 (s) 1H,
14,4 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O
14,8 (br.) 1H, austauschbar mit D_2O , ppm.

Beispiel 138

1-Benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-N³-[2-(N-benzyl-N-(pyrid-2-yl)-amino)ethyl]guanidin



3.48 g (10 mmol) 1-Benzoyl-N²-[3-(4-imidazolyl)propyl]-O-phenylisoharnstoff und 2.27 g (10 mmol) N-Benzyl-N-pyrid-2-yl-ethylendiamin werden in 50 ml Ethanol 20 h gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wird das Rechprodukt mit Essigester/Ethanol (20:20) an Kieselgel chromatographiert. Die Hauptfraktion ergibt nach Eindampfen 3.51 g (73 %) eines farblosen Feststoffs.

C₂₈H₃₁N₇O (481.60)

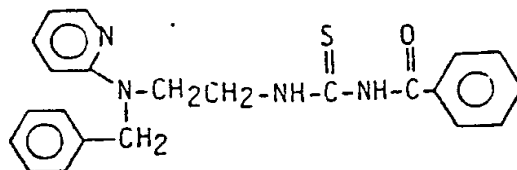
¹H-NMR-Daten:

(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1.90 (m) 2 H,
2.67 (t) 2 H,
3.23 (t) 2 H,
3.71 - 3.89 (m) 4 H,
4.57 (s) 2 H,
4.9 (breit) 3 H, austauschbar mit
D₂O
6.43 - 7.57 (m) 13 H,
7.96 - 8.21 (m) 3 H, ppm.

Methode B

a) N1-Benzoyl-N2-[2-(N-benzyl-N-(pyridin-2-yl)-amino)ethy]-thioharnstoff



3,89 g (17 mmol) N-Benzyl-N-(pyridin-2-yl)-ethylendiamin und 2,79 g (17 mmol) Benzoylisothiocyanat werden in 70 ml Methylenchlorid 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand mit Essigester kristallisiert. Man erhält 3,50 g (52 %) farblose Kristalle vom Schmp. 124,8 - 125,70 °C.

C₂₂H₂₂N₄O₂S (390,51)

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

= 3,86 (s, verbreitert) 4 H,

4,83 (s) 2 H,

6,57 (dd) 1 H,

6,80 (d) 1 H,

7,28 (s) 5 H,

7,35 - 7,69 (m) 4 H,

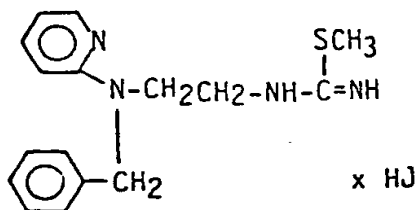
7,85 - 8,06 (m) 2 H,

8,14 (dd) 1 H,

11,12 (breit) 1 H, austauschbar mit
D₂O

11,29 (breit) 1 H, austauschbar mit
D₂O ppm.

b) N-[2-(N-Benzyl-N-(pyridin-2-yl)-amino)ethy]-S-methyl-isothiuronium-jodid



3,40 g (8,7 mmol) N1-Benzoyl-N2-[2-(N-benzyl-N-(pyridin-2-yl)-amino)ethyl]-thioharnstoff und 2,41 g (17,4 mmol) Kaliumcarbonat werden in 35 ml Wasser und 115 ml Methanol 40 min. unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand in 50 ml Essigester aufgenommen und mit 3 x 20 ml Wasser gewaschen. Die organ. Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in 110 ml Ethanol aufgenommen und mit 0,7 ml Methyljodid 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand mit Essigester kristallisiert. Man erhält 2,82 g (76 %) des Isothiuroniumjodids in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 152 - 152,80 C.

$C_{16}H_{21}N_4S$ (428,34)

1H -NMR-Daten:

(d_6 -DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 2,67 (s) 3 H,
3,40 - 3,99 (m) 4 H,
4,80 (s) 2 H,
6,52 - 6,83 (m) 2 H,
7,05 - 7,68 (m) 6 H,
8,18 (dd) 1 H,
9,53 (breit) 3 H, austauschbar mit D_2O
ppm.

N1-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N2-[2-(N-benzyl-N-(pyridin-2-yl)-amino)ethyl]-guanidin

1,00 g (2,3 mmol) N-[2-(N-Benzyl-N-(pyridin-2-yl)-amino)ethyl]-S-methylisothiuronium-jodid und 0,28 g (2,3 mmol) 3-(1H-Imidazol-4-yl)-propylamin werden in 20 ml Pyridin 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. wird der erhaltene Rückstand mit Essigester/Methanol (1:1) (Triethylamin) an Aluminiumoxid chromatographiert. Die Hauptfraktion ergibt nach Eindampfen 0,83 g (94 %) der Titelverbindung als farblosen, amorphen Feststoff.

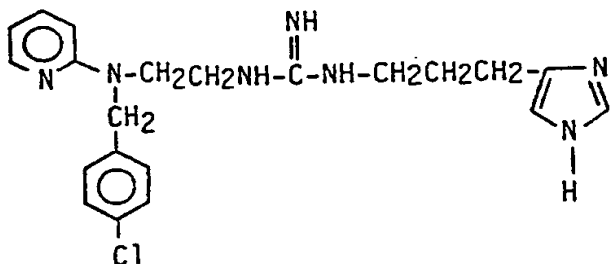
$C_{21}H_{27}N_7$ (377,49)

¹H-NMR-Daten:
(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1,89 (quin) 2 H,
2,65 (t) 2 H,
3,12 - 3,88 (m) 6 H,
4,70 (s) 2 H,
4,80 (breit) 4 H,
6,56 - 6,78 (m) 2 H,
6,86 (s) 1 H,
7,14 - 7,64 (m) 6 H,
7,60 (s) 1 H,
8,13 (dd) 1 H ppm.

Beispiel 141

N1-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N2-[2-[N-(4-chlorbenzyl)N-(pyridin-2-yl)-amino]ethyl]-guanidin



Aus 1,00 g (2,2 mmol) N-[2-[N-(4-Chlorbenzyl)N-(pyridin-2-yl)-amino]ethyl]-S-methyl-isothiuronium-jodid und 0,30 g (2,4 mmol) 3-(1H-Imidazol-4-yl)-propylamin (analog Beispiel 140, Methode B) werden 0,80 g (88 %) der Titelverbindung in Form eines farblosen, amorphen Feststoffes erhalten.

C₂₁H₂₆ClN₇ (411,94)

¹H-NMR-Daten:
(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1,75 - 2,21 (m) 2 H,
2,70 (t) 2 H,
3,16 - 3,93 (m) 6 H,

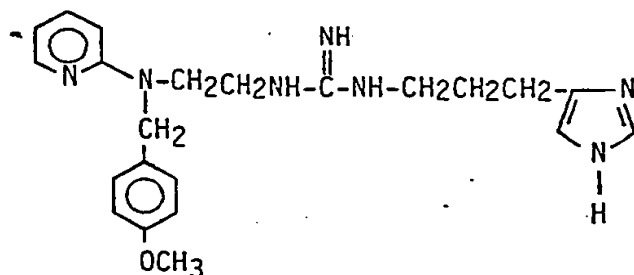
-187-

0199845

4,70 (s) 2 H,
 5,4 (breit) 4 H
 6,52 - 6,81 (m) 2 H,
 6,91 (s) 1 H,
 7,14 - 7,63 (m) 5 H,
 7,67 (s) 1 H,
 8,20 (dd) 1 H, ppm.

Beispiel 142

N1-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N2-[2-[N-(4-methoxybenzyl)-N-(pyridin-2-yl)-amino]ethyl]-guanidin



Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 140 aus 1,00 g (2,2 mmol) N-[2-[N-(4-Methoxybenzyl)N-(pyridin-2-yl)-amino]ethyl]-S-methyl-isothiuronium-jodid und 0,30 g (2,4 mmol) 3-(1H-Imidazol-4-yl)-propylamin erhalten. 0,39 g (44 %) farbloser, amorpher Feststoff.

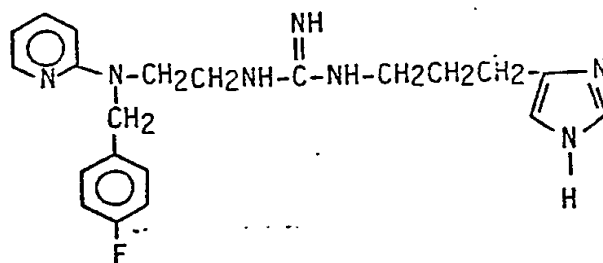
C₂₂H₂₉N₇O (407,52)

¹H-NMR-Daten:
 (CD₃OD, TMS als
 interner Standard)

σ = 1,93 (quin) 2 H,
 2,69 (t) 2 H,
 3,13 - 3,91 (m) 6 H,
 3,73 (s) 3 H,
 4,62 (s) 2 H,
 5,2 (breit) 4 H,
 6,56 - 7,73 (m) 8 H,
 7,64 (s) 1 H,
 8,16 (s) 1 H ppm.

Beispiel 143

N1-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N2-[2-[N-(4-fluorbenzyl)-N-(pyridin-2-yl)-amino]ethyl]-guanidin



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 140 aus 2,00 g (4,48 mmol) N-[2-[N-(4-Fluorbenzyl)-N-(pyridin-2-yl)-amino]ethyl]-S-methyl-isothiuroniumjodid und 0,63 g (4,93 mmol) 3-(1H-Imidazol-4-yl)-propylamin in 40 ml Pyridin. Nach Reinigung des Rohproduktes durch präparative Schichtchromatographie und Kristallisation aus Methylenchlorid erhält man 1,08 g (61 %) der Titelverbindung als beigen Feststoff. Schmp. 60 - 63° C.

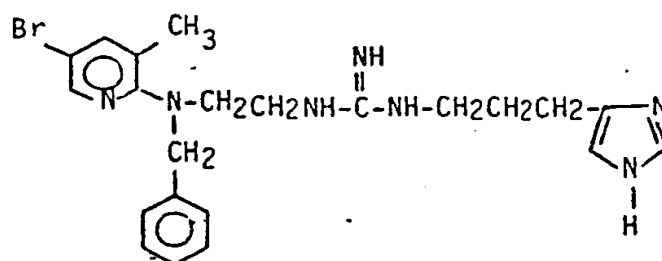
C₂₁H₂₆FN₇ (395,49)

¹H-NMR-Daten:
(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1,91 (quin) 2 H,
2,68 (t) 2 H,
3,12 - 3,58 (m) 4 H,
3,61 - 3,90 (m) 2 H,
4,63 (s) 2 H,
4,7 (breit) 4 H,
6,58 - 7,65 (m) 8 H,
7,73 (s) 1 H,
8,16 (dd) 1 H. ppm.

Beispiel 144

N1-[2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N2-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin-trihydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 140.

0,82 g (71 %) farbloser, sehr hygroskopischer Feststoff.

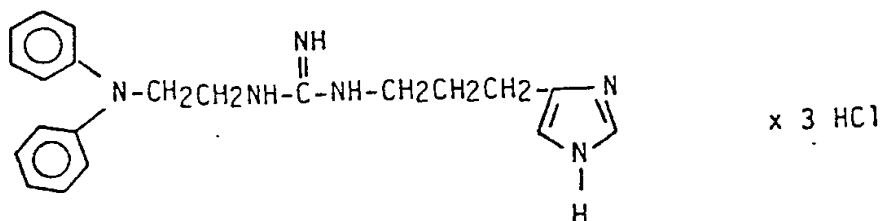
$C_{22}H_{31}BrCl_3N_7$ (579,80)

1H -NMR-Daten:
(CD_3OD , TMS als
interner Standard)

δ = 1,80 - 2,18 (m) 2 H,
2,61 (s) 3 H,
2,89 (t) 2 H,
3,34 (t) 2 H,
3,60 (m) 2 H,
3,83 (m) 2 H,
4,15 (t) 2 H,
4,9 (breit) 7 H,
7,37 - 7,55 (m) 6 H,
8,84 (d) 1 H,
8,92 (d) 2 H ppm.

Beispiel 145

N1-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N2-[2-(diphenylamino)ethyl]-guanidin-trihydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 101.

C₂₁H₂₉Cl₃N₆ (471.9)

¹H-NMR-Daten:

(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1,81 - 2,20 (m) 2 H,

2,90 (t) 2 H,

3,30 (t) 2 H,

3,60 (m) 2 H,

4,13 (t) 2 H,

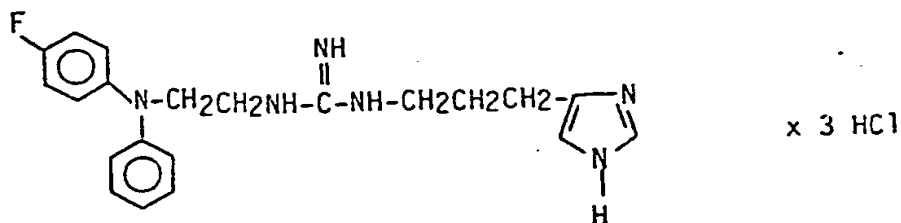
4,85 (breit) 7 H,

7,2 - 7,9 (m) 11 H,

9,00 (s) 1 H ppm.

Beispiel 146

N1-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N2-[2-N-(phenyl-N-(4-fluorphenyl)amino)
ethyl]-guanidin-trihydrochlorid



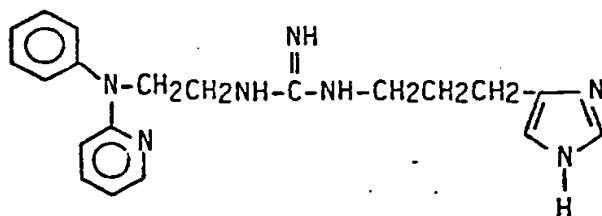
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 101.

C₂₁H₂₈Cl₃FN₆ (489,9)

¹ H-NMR-Daten:	δ = 1,80 - 2,19 (m) 2 H,
(CD ₃ OD, TMS als	2,88 (t) 2 H,
interner Standard)	3,30 (t) 2 H,
	3,58 (m) 2 H,
	4,11 (t) 2 H,
	4,85 (breit) 7 H,
	7,30 - 7,9 (m) 10 H,
	9,01 (s) 1 H ppm.

Beispiel 147

N1-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N2-[2-(N-(2-pyridyl)-N-phenylamino)ethyl]-
guanidin-trihydrochlorid



x 3 HCl

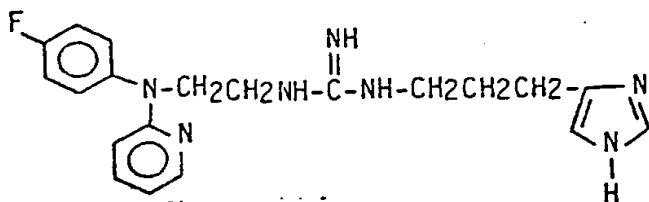
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 101.

C₂₀H₂₈Cl₃N₇ (472,9)

¹ H-NMR-Daten:	δ = 1,81 - 2,20 (m) 2 H,
(CD ₃ OD, TMS als	2,87 (t) 2 H,
interner Standard)	3,32 (t) 2 H,
	3,60 (m) 2 H,
	4,12 (t) 2 H,
	4,90 (breit) 7 H,
	7,24 - 8,15 (m) 10 H,
	9,02 (s) 1 H ppm.

Beispiel 148

N1-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N2-[2-(N-(2-pyridyl)-N-(4-fluorphenyl)amino)ethyl]-guanidin-trihydrochlorid



x 3 HCl

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 101.

C₂₀H₂₇Cl₃N₇ (490,8)

¹H-NMR-Daten:

(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1,80 - 2,18 (m) 2 H,

2,90 (t) 2 H,

3,32 (t) 2 H,

3,61 (m) 2 H,

4,11 (t) 2 H,

4,86 (breit) 7 H,

7,15 - 8,20 (m) 9 H,

9,01 (s) 1 H ppm.



10

9

5

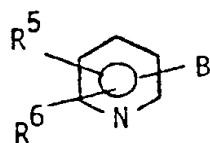


1

R^4  -A- oder  -A-



oder in der R die Gruppierung

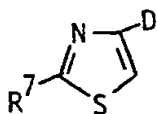


bedeutet, wobei R⁵ und R⁶, die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine lineare Niedrigalkyl- oder eine lineare Niedrigalkoxygruppe stehen, B in Position 2, 3 oder 4 des Pyridinrings gebunden sein kann und die Gruppierung $-N-(CH_2)_l-$ oder $-(CH_2)_m$ bedeutet, wobei l den

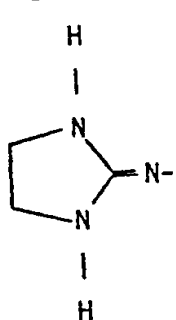
l
Y

Wert 2, 3 oder 4 und m den Wert 3, 4 oder 5 haben und Y für ein Wasserstoffatom oder für eine lineare C₁-C₃-Alkylgruppe steht,

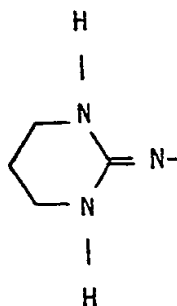
oder in der R die Gruppierung



bedeutet, wobei R⁷ für die Gruppe (R¹R²)N-CH₂-, (H₂N)₂C=N-,



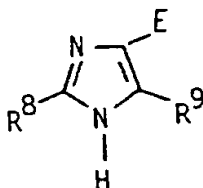
oder



steht,

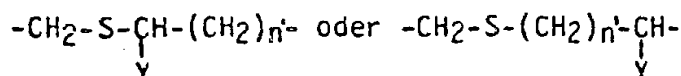
wobei R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung besitzen, D für die Gruppierung CH₂-S-(CH₂)_n- oder -(CH₂)_o- steht, wobei n den Wert 2 oder 3 und o den Wert 2, 3 oder 4 haben,

oder in der R die Gruppierung

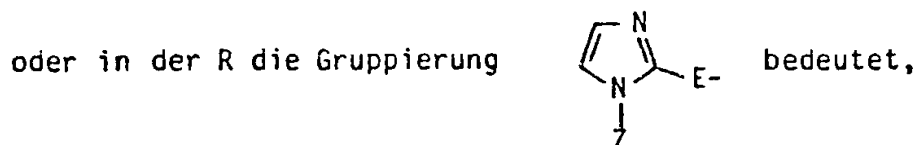


bedeutet,

wobei R⁸ für ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Benzylgruppe, die Gruppierung (R¹R²)N-CH₂- oder eine Aminogruppe steht, wobei R¹ und R² die oben genannten Bedeutungen haben, R⁹ ein Wasserstoffatom, eine lineare Niedrigalkyl- oder Niedrigalkylthiogruppe bedeutet, E für die Gruppierungen

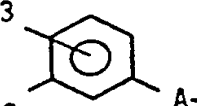


steht, wobei n' den Wert 1, 2 oder 3 hat und Y die oben genannte Bedeutung besitzt,



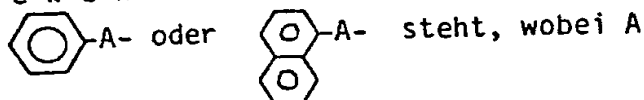
wobei Z ein Wasserstoffatom oder eine lineare Niedrigalkylgruppe bedeutet und E die oben genannte Bedeutung besitzt, oder in der R die Gruppierung $R''\text{-A}'\text{-B}'\text{-}$ bedeutet, wobei R'' für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Naphthylgruppe steht, A' für eine Einfachbindung oder für die Gruppierung $\text{-CR}^1\text{R}^2\text{'}$ oder für ein - mit einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl- oder Benzylgruppe oder linearen $C_1\text{-C}_3\text{-Alkylgruppe}$ substituiertes - Stickstoffatom steht, wobei $R^1\text{'}$ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, $R^2\text{'}$ für eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe steht, B' für die Gruppierung $\text{-CH(Y)-S-(CH}_2\text{)}_{m'}\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH(Y)-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-S-CH(Y)-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH(Y)-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{n''}\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)-CH(Y)-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{n''}\text{-CH(Y)-}$, $\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_{o'}\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH(Y)-CH}_2\text{-}$, $\text{-O-CH}_2\text{-CH(Y)-}$, $\text{-O-CH(Y)-CH}_2\text{-}$, $\text{-S-(CH}_2\text{)}_q\text{-}$, $\text{-S-CH}_2\text{-CH(Y)-}$, $\text{-S-CH(Y)-CH}_2\text{-}$ oder $\text{-S-CH}_2\text{-CH(Y)-CH}_2\text{-}$ steht, wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine lineare $C_1\text{-C}_3\text{-Alkylgruppe}$ bedeutet, m' und o' den Wert 2 oder 3 haben, n'' und q den Wert 2, 3, 4 oder 5 haben, oder in der R die Gruppierung $R'''\text{-A}''\text{-B}''\text{-}$ bedeutet, wobei R''' für eine substituierte oder unsubstituierte Heteroarylgruppe steht, an die gegebenenfalls ein Phenylring ankondensiert sein kann, A'' für eine Einfachbindung oder für die Gruppierung $\text{-CR}^1\text{R}^2\text{'}$ oder für ein - mit einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl- oder Benzylgruppe oder linearen $C_1\text{-C}_3\text{-Alkylgruppe}$ substituiertes - Stickstoffatom steht, wobei $R^1\text{'}$ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, $R^2\text{'}$ für eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe steht, B'' für die Gruppierung $\text{-CH(Y)-S-(CH}_2\text{)}_{m''}\text{-}$,

$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{Y})-$,
 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-$,
 $-\text{S}-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_q-$ oder $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$ steht, wobei
 y ein Wasserstoffatom oder lineare C₁-C₃-Alkylgruppe bedeutet, m'
 den Wert 2 oder 3 hat und n' und q den Wert 2, 3, 4 oder 5 haben, X ein
 Wasserstoffatom oder eine Benzoylgruppe bedeuten, p den Wert 2 oder 3
 hat und R' ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, sowie
 die physiologisch annehmbaren Salze davon.

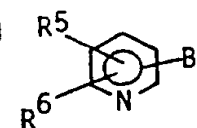
2. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch
 gekennzeichnet, daß R für die Gruppierung $\text{R}^1\text{R}^2\text{NCH}_2$  A-

steht, R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidin-
 oder Piperidinring bilden, R³ für ein Wasserstoffatom steht, A die
 Gruppierung $-\text{O}-(\text{CH}_2)_k-$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ oder
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ bedeutet, X und R' jeweils für ein
 Wasserstoffatom stehen und k und p jeweils den Wert 3 haben.

3. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch
 gekennzeichnet, daß R für die Gruppierung



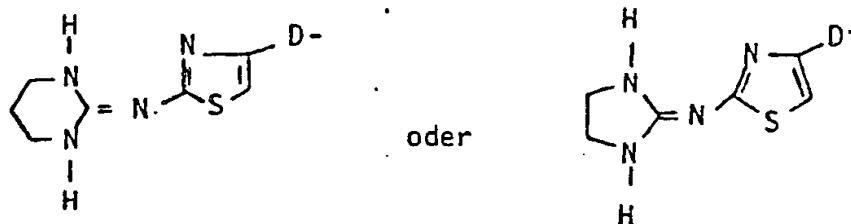
die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt, X und R' jeweils für ein
 Wasserstoffatom stehen und p den Wert 3 hat.

4. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch
 gekennzeichnet, daß R für die Gruppierung  B

steht, wobei R⁵ für ein in 5-Stellung des Pyridinrings gebundenes
 Halogenatom oder Wasserstoffatom steht, R⁶ für ein in 3-Stellung des
 Pyridinrings gebundenes Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder
 Methoxygruppe steht, B in Position 2, 3 oder 4 des Pyridinrings
 gebunden sein kann und die Gruppierung $-\text{N}-(\text{CH}_2)_3-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$
 CH_3

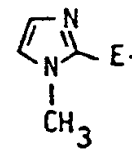
bedeutet, X und R' jeweils für ein Wasserstoffatom stehen und p den Wert 3 hat.

5. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R für die Gruppierung



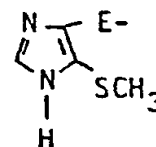
steht, D die Gruppierung $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3$ bedeutet, R' für ein Wasserstoffatom steht und p den Wert 3 hat.

6. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R für die Gruppierung



steht, E wie in Anspruch 1 definiert ist, X und R' jeweils für ein Wasserstoffatom stehen und p den Wert 3 hat.

7. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R für die Gruppierung

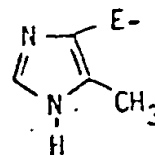


steht, E die Gruppierung $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\underset{\text{Y}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$

oder $\text{CH}_2-\text{S}-\underset{\text{Y}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ bedeutet, Y die in Anspruch 1 genannte Bedeu-

tung besitzt, X und R' jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten und p den Wert 3 hat.

8. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R für die Gruppierung



steht, E die Gruppierung $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\underset{\downarrow}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ oder

$-\text{CH}_2-\text{S}-\underset{\downarrow}{\text{CH}_2}-\underset{\downarrow}{\text{CH}}-$ bedeutet, wobei Y die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt, X und R' jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten und p den Wert 3 hat.

9. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R die Gruppierung $\text{R}''-\text{A}'-\text{B}'-$ bedeutet, wobei R'' für eine unsubstituierte Phenylgruppe steht, A' eine Einfachbindung bedeutet, B' für die Gruppierung $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_{m'}-$ oder $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\underset{\downarrow}{\text{CH}}(\text{Y})-\text{CH}_2-$ steht, wobei m' und Y die oben genannten Bedeutungen besitzen, X und R' jeweils für ein Wasserstoffatom stehen und p den Wert 3 hat.

10. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R die Gruppierung $\text{R}''-\text{A}'-\text{B}'-$ bedeutet, wobei R'' für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe steht, A' ein mit einer Aryl-, Hetaryl- oder Benzylgruppe substituiertes Stickstoffatom bedeutet, B' für die Gruppierung $-(\text{CH}_2)_{n''}-$ steht, wobei n'' den Wert 2 oder 3 hat, X und R' jeweils für ein Wasserstoffatom stehen und p den Wert 3 besitzt.

11. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R die Gruppierung $\text{R}''-\text{A}'-\text{B}'-$ bedeutet, wobei R'' für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe steht, A' für die Gruppierung $-\text{CR}^{1'}\text{R}^{2'}$, wobei R^{1'} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, R^{2'} für eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe steht, B' die Gruppierung $-(\text{CH}_2)_{n''}-$ bedeutet, wobei n'' den Wert 2, 3 oder 4 hat, X und R' jeweils für ein Wasserstoffatom stehen und p den Wert 3 hat.

12. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R die Gruppierung $R'''-A''-B''$ bedeutet, wobei R''' für einen substituierten oder unsubstituierten Pyridinring steht, A'' für eine Einfachbindung an Position 2, 3 oder 4 des Pyridinrings steht, B'' für die Gruppierung $-CH_2-S-(CH_2)_{m'}-$ oder $-CH_2-S-CH_2-CH(Y)-CH_2-$ steht, wobei m' und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, X und R' jeweils für ein Wasserstoffatom stehen und p den Wert 3 besitzt.

13. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R die Gruppierung $R'''-A''-B''$ bedeutet, wobei R''' für einen substituierten oder unsubstituierten Thiophenring steht, A'' eine Einfachbindung bedeutet, B'' für die Gruppierung $-CH_2-S-(CH_2)_{m'}-$ oder $-CH_2-S-CH_2-CH(Y)-CH_2-$ steht, wobei m' und Y die oben genannten Bedeutungen besitzen, X und R' jeweils für ein Wasserstoffatom stehen und p den Wert 3 besitzt.

14. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R die Gruppierung $R'''-A''-B''$ bedeutet, wobei R''' für einen substituierten oder unsubstituierten Pyridinring steht, A'' die Gruppierung $-CR^{1'}R^{2'}$ bedeutet, wobei $R^{1'}$ und $R^{2'}$ wie in Anspruch 1 definiert sind, B'' für die Gruppierung $-(CH_2)_n-$ steht, wobei n die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt, X und R' jeweils für ein Wasserstoffatom stehen und p den Wert 3 besitzt.

15. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R die Gruppierung $R'''-A''-B''$ bedeutet, wobei R''' für einen substituierten oder unsubstituierten Pyridinring steht, A'' für eine Einfachbindung an Position 3 oder 4 des Pyridinrings steht, B'' für die Gruppierung $-(CH_2)_n-$ steht, wobei n die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt, X und R' jeweils für ein Wasserstoffatom stehen und p den Wert 3 besitzt.

16. Imidazolylalkylguanidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R die Gruppierung $R'''-A''-B''$ bedeutet, wobei R''' für einen substituierten oder unsubstituierten Pyridinring

steht, A' für ein - mit einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl- oder Benzylgruppe - substituiertes Stickstoffatom steht, B' für die Gruppierung $-(CH_2)_n-$ steht, wobei n' die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt, X und R' jeweils für ein Wasserstoffatom stehen und p den Wert 3 besitzt.

17. N-[3-[(N-5-Methyl-pyridin-2-yl)-methylamino]propyl]-N'-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin und die physiologisch annehmbaren Salze.

18. N-[4-(5-Brom-3-methyl-pyrid-2-yl)butyl]-N'-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]guanidin und die physiologisch annehmbaren Salze.

19. N-[4-(3-Pyridyl)-butyl]-N'-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl] guanidin und die physiologisch annehmbaren Salze.

20. N-[2-[(2-Dimethylaminomethyl-5-methyl-imidazol-4-yl)methylthio]ethyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin und die physiologisch annehmbaren Salze.

21. N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-(3,3-diphenylpropyl)guanidin und die physiologisch annehmbaren Salze.

22. N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(1-phenylethyl)thio]ethyl]guanidin und die physiologisch annehmbaren Salze.

23. N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-[(pyrid-3-yl)methylthio]ethyl]guanidin und die physiologisch annehmbaren Salze.

24. N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[2-(2-thenylthio)ethyl]guanidin und die physiologisch annehmbaren Salze.

25. N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[1-methyl-2-[(pyrid-2-yl)methylthio]ethyl]guanidin und die physiologisch annehmbaren Salze.

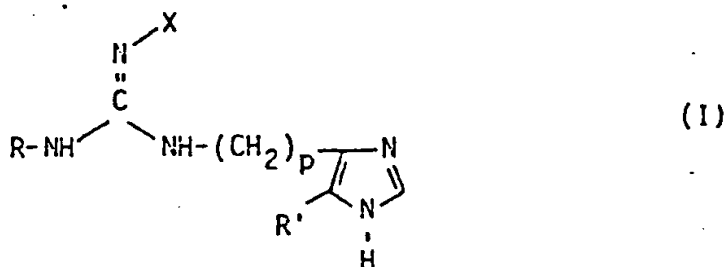
26. N-[3-(Imidazol-4-yl)propyl]-N'-[3-phenyl-3-(pyrid-2-yl)propyl]guanidin und die physiologisch annehmbaren Salze.

27. N-[3-(4-Chlorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin und die physiologisch annehmbaren Salze.

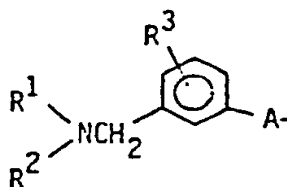
28. N-[3-(4-Bromphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin und die physiologisch annehmbaren Salze.

29. N-[3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyrid-2-yl)propyl]-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidin und die physiologisch annehmbaren Salze.

30. Verfahren zur Herstellung von Imidazolylalkylguanidinderivaten der allgemeinen Formel I

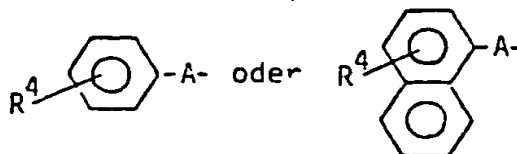


in der R die Gruppierung



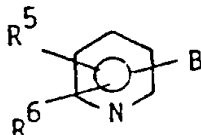
bedeutet, wobei R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für Wasserstoff, lineares C_1 - C_{10} -Alkyl oder C_5 - C_6 -Cycloalkyl stehen oder R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 10-gliedrigen stickstoffhaltigen alicyclischen, heterocyclischen Ring bilden, R^3 für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niedrigalkoxygruppe steht, A die Gruppierung $-\text{O}-(\text{CH}_2)_k-$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2$ oder $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ bedeutet, worin k den Wert 3 oder 4 hat,

oder in der R die Gruppierung



bedeutet, wobei R^4 für ein Wasserstoffatom, ein vorzugsweise in para-Stellung zu A gebundenes Halogenatom, eine Niedrigalkoxy- oder Niedrigalkylgruppe steht und A die oben genannte Bedeutung besitzt,

oder in der R die Gruppierung



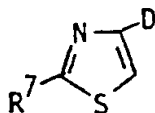
bedeutet, wobei R^5 und R^6 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine lineare Niedrigalkyl- oder eine lineare Niedrigalkoxygruppe stehen, B in Position 2, 3 oder 4 des Pyridinrings gebunden sein kann und die Gruppierung $-N-(CH_2)_l-$ oder $-(CH_2)_m$ bedeutet, wobei l den

l

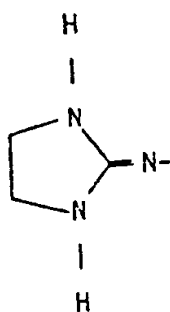
Y

Wert 2, 3 oder 4 und m den Wert 3, 4 oder 5 haben und Y für ein Wasserstoffatom oder für eine lineare C_1 - C_3 -Alkylgruppe steht,

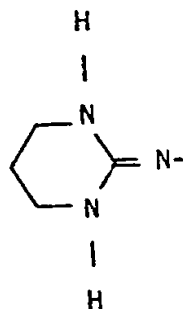
oder in der R die Gruppierung



bedeutet, wobei R^7 für die Gruppe $(R^1R^2)N-CH_2-$, $(H_2N)_2C=N-$,



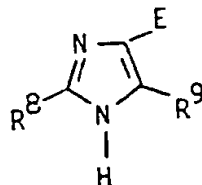
oder



steht,

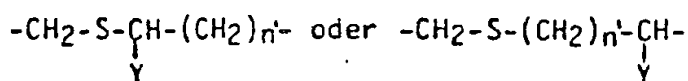
wobei R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzen, D für die Gruppierung $CH_2-S-(CH_2)_n-$ oder $-(CH_2)_o-$ steht, wobei n den Wert 2 oder 3 und o den Wert 2, 3 oder 4 haben,

oder in der R die Gruppierung

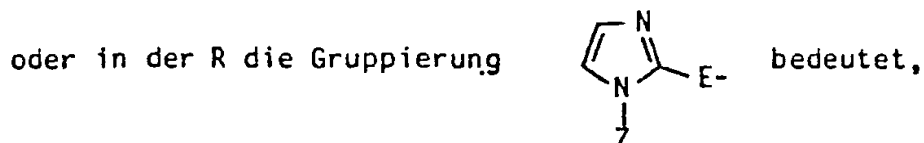


bedeutet,

wobei R^8 für ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Benzylgruppe, die Gruppierung $(R^1R^2)N-CH_2-$ oder eine Aminogruppe steht, wobei R^1 und R^2 die oben genannten Bedeutungen haben, R^9 ein Wasserstoffatom, eine lineare Niedrigalkyl- oder Niedrigalkylthiogruppe bedeutet, E für die Gruppierungen



steht, wobei n' den Wert 1, 2 oder 3 hat und Y die oben genannte Bedeutung besitzt,

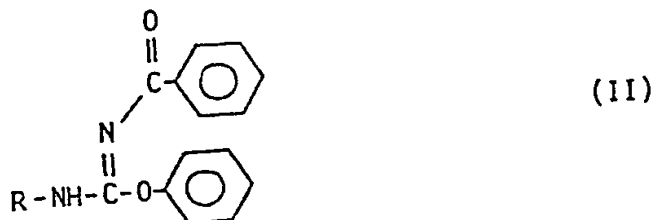


wobei Z ein Wasserstoffatom oder eine lineare Niedrigalkylgruppe bedeutet und E die oben genannte Bedeutung besitzt, oder in der R die Gruppierung $R''\text{-A}'\text{-B}'\text{-}$ bedeutet, wobei R'' für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Naphthylgruppe steht, A' für eine Einfachbindung oder für die Gruppierung $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{'}$ oder für ein - mit einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl- oder Benzylgruppe oder linearen C1-C3-Alkylgruppe substituiertes - Stickstoffatom steht, wobei $R^1\text{'}$ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, $R^2\text{'}$ für eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe steht, B' für die Gruppierung $-\text{CH}(\text{Y})-\text{S}-(\text{CH}_2)_{m'}\text{-}$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_{n''}\text{-}$, $-(\text{CH}_2)\text{-CH}(\text{Y})\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_{n''}\text{-CH}(\text{Y})\text{-}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_{o'}\text{-}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})\text{-}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_q\text{-}$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})\text{-}$, $-\text{S}-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{-}$ oder $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2$ steht, wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine lineare C1-C3-Alkylgruppe bedeutet, m' und o' den Wert 2 oder 3 haben, n'' und q den Wert 2, 3, 4 oder 5 haben, oder in der R die Gruppierung $R'''\text{-A}''\text{-B}''\text{-}$ bedeutet, wobei R''' für eine substituierte oder unsubstituierte Heteroarylgruppe steht, an die gegebenenfalls ein Phenylring ankondensiert sein kann, A'' für eine Einfachbindung oder für die Gruppierung $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{'}$ oder für ein - mit einer gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl- oder Benzylgruppe oder linearen C1-C3-Alkylgruppe substituiertes - Stickstoffatom steht, wobei $R^1\text{'}$ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, $R^2\text{'}$ für eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe steht, B'' für die Gruppierung $-\text{CH}(\text{Y})-\text{S}-(\text{CH}_2)_{m''}\text{-}$,

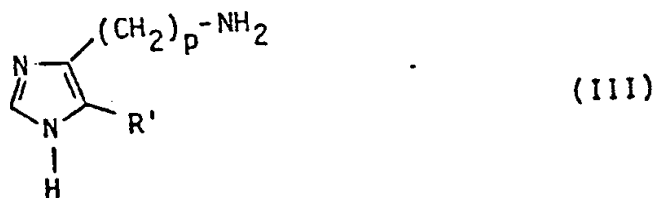
$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{Y})-$,
 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-$,
 $-\text{S}-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_q-$ oder $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Y})-\text{CH}_2-$ steht, wobei
 Y ein Wasserstoffatom oder lineare C_1 - C_3 -Alkylgruppe bedeutet, m'
den Wert 2 oder 3 hat und n' und q den Wert 2, 3, 4 oder 5 haben, X ein
Wasserstoffatom oder eine Benzoylgruppe bedeuten, p den Wert 2 oder 3
hat und R' ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, sowie
der physiologisch annehmbaren Salze davon, dadurch gekennzeichnet -
zeichnet, daß man

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei
denen R , A , B , p und R' wie oben definiert sind und X für eine
Benzoylgruppe steht,

(a₁) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

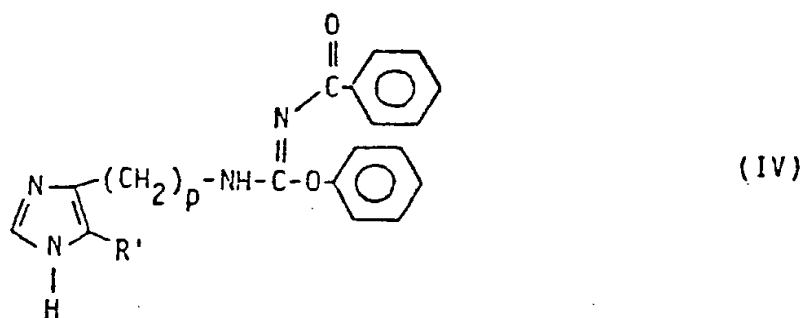


in der R die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einer
Verbindung der allgemeinen Formel III



in der R' und p die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, zu einer
Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt oder

(a₂) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



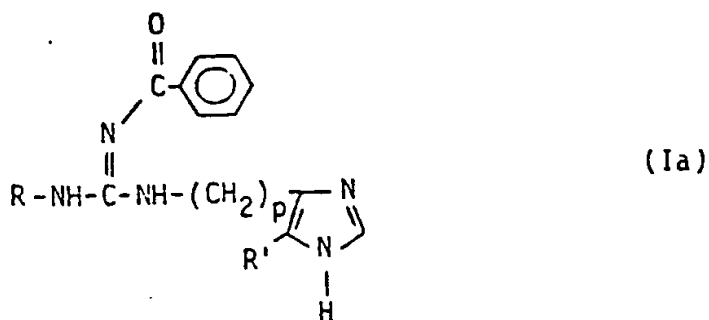
in der R' und p die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



in der R die oben angegebene Bedeutung besitzt, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt oder

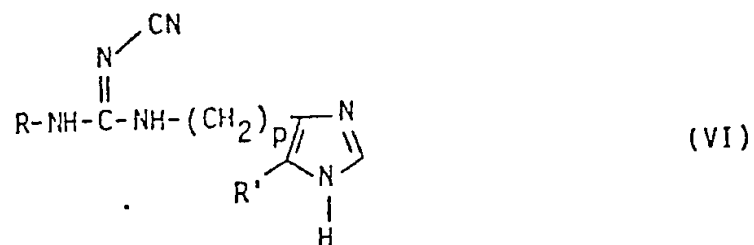
b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R, A, B, p und R' wie oben definiert sind und X für ein Wasserstoffatom steht,

(b1) eine Verbindung der Formel Ia



in der R, p und R' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, hydrolysiert oder

(b₂) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



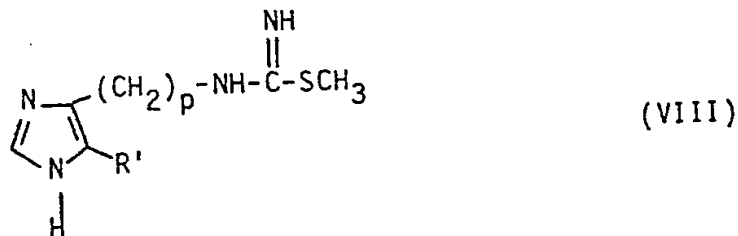
in der R, p und R' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Hilfe einer Säure zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I hydrolysiert oder

(b₃) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII



in der R die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel III, in der R' und p die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt oder

(b₄) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



in der R' und p die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel V, in der R die oben angegebene Bedeutung besitzt, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt und daß man gegebenenfalls die unter a) und b) erhaltenen Verbindungen in an sich bekannter Weise in ihr physiologisch annehmbares Salz umwandelt.

31. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 29 und mindestens einen inerten, pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein inertes, pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel enthält.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0199845

Nummer der Anmeldung

EP 85 11 4205

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
X	DE-A-2 433 625 (SKF) * Seiten 1-5, 7-9; Seite 19, Beispiel 14 *	1, 6, 8, 30, 31	C 07 D 233/64 C 07 D 401/12 C 07 D 403/12 C 07 D 409/12 C 07 D 417/12 A 61 K 31/415 A 61 K 31/44 A 61 K 31/425
A	DE-A-2 819 874 (SKF) --- -----		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			RECHERCHIERTESACHGEBIETE (Int. Cl. 4) C 07 D 233/00 C 07 D 401/00 C 07 D 403/00 C 07 D 409/00 C 07 D 409/00 A 61 K 31/00
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 10-07-1986	
		Prüfer DE BUYSER I. A. F.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

THIS PAGE BLANK (USPTO)